

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 juillet 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/060858 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 317/50, 315/06, A61K 31/165, A61P 25/00, C07C
317/50, 315/06, A61K 31/165, A61P 25/00

Tour de Ville, F-60190 ARSY (FR). BESSELIEVRE,
Christine [FR/FR]; 30, allée des Troènes, F-91440 BU-
RES SUR YVETTE (FR). MALLEY, Franck [FR/FR]; 6,
rue Pasteur, F-76340 BLANGY SUR BRESLE (FR). VAN
LANGEVELDE, Adriaan Jan [NL/NL]; Max Takstraat
41, NL-1325 NG Alkere (NL).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003799

(22) Date de dépôt international :
18 décembre 2003 (18.12.2003)

(74) Mandataires : BERNASCONI, Jean etc.; CABINET
LAVOIX, 2, Place d'Estienne d'Orves, F-75441 PARIS
CEDEX 09 (FR).

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0216412 20 décembre 2002 (20.12.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
CEPHALON FRANCE [FR/FR]; 20, rue Charles Mar-
tigny, F-94700 MAISONS ALFORT (FR). ORGANISA-
TION DE SYNTHESE MONDIALE ORSYMONE
[FR/FR]; 5 rue Charles Martigny, F-94700 MAISONS
ALFORT (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : NECKE-
BROCK, Olivier [FR/FR]; 1, rue Molière, F-94000
CRETEIL (FR). COURVOISIER, Laurent [FR/FR];
9, rue Matisse, F-60290 LAIGNEVILLE (FR). GRAF,
Stéphane [FR/FR]; 9, allée Renoir, F-95270 BELLOY EN
FRANCE (FR). SERRURE, Gilles [FR/FR]; 2, avenue
Cousin de Méricourt, F-94230 CACHAN (FR). CO-
QUEREL, Gérard [FR/FR]; 192, rue de l'Eglise, F-76520
BOOS (FR). ROSE, Sébastien [FR/FR]; 23, chemin du

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

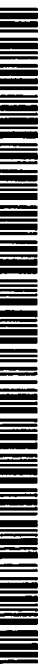
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF CRYSTALLINE FORMS AND CRYSTALLINE FORMS OF OPTICAL
ENANTIOMERS OF MODAFINIL

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION ET FORMES CRISTALLINES DES ENANTIOMERES OPTIQUES DU MODAFI-
NIL

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of crystalline forms of optical enantiomers of modafinil, com-
prising the following steps: i) one of the optical enantiomers of modafinil is dissolved in a solvent other than ethanol; ii) the enantiomer
of modafinil is crystallized; iii) the crystalline form of the enantiomer of modafinil thus obtained is recovered. The invention also
relates to a method for the production of optical enantiomers of modafinil.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un procédé de préparation de formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil,
comprenant les étapes consistant à : i) dissoudre l'un des énantiomères optiques du modafinil dans un solvant autre que l'éthanol ; ii)
cristalliser l'énantiomère du modafinil ; iii) récupérer la forme cristalline de l'énantiomère du modafinil ainsi obtenue. L'invention vise
également un procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil.



WO 2004/060858 A1

BEST AVAILABLE COPY

Procédé de préparation et formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil

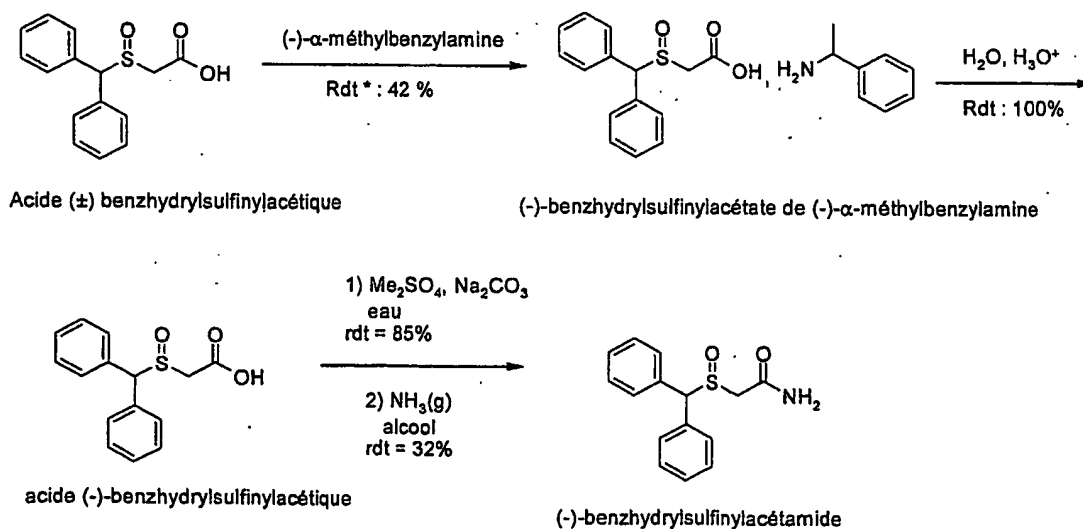
L'invention concerne un procédé d'obtention de formes cristallines des
5 énantiomères du modafinil, ainsi que les formes cristallines susceptibles d'être
obtenues selon ce procédé.

L'invention vise également un nouveau procédé de préparation des
énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide (\pm) modafinique.

Le brevet US 4,177,290 décrit le modafinil sous forme racémique, encore
10 dénommé (\pm) 2-(benzhydrylsulfinyl)acétamide ou (\pm) 2-[(di-phénylméthyl)sulfinyl]
acétamide, à titre de composé ayant des propriétés stimulantes du système
nerveux central.

Le brevet US 4,927,855 décrit les deux énantiomères optiques du modafinil.
Il décrit plus particulièrement l'énantiomère lévogyre et son utilisation en tant
15 qu'agent antidépresseur ou stimulant dans le traitement de l'hypersomnie et des
troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Le procédé de préparation des deux
énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide (\pm) modafinique ou acide
(\pm)-benzhydrylsulfinylacétique décrit dans ce document est représenté dans le
schéma de synthèse suivant :

20



*par rapport à l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique

Ce procédé consiste à réaliser, dans une première étape, un dédoublement des énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique via la formation de diastéréoisomères avec l'agent optiquement actif α -méthylbenzylamine.

Le (-)-benzhydrysulfinylacétate de (-)- α -méthylbenzylamine est ensuite
5 converti par hydrolyse acide en acide (-)-benzhydrysulfinylacétique. Celui-ci est estérifié en présence de diméthyl sulfate puis amidifié en présence d'ammoniac (gaz). L'énantiomère (-) ou l (lévogyre) du modafinil est obtenu par ce procédé avec un rendement global de 5,7% par rapport à l'acide (\pm) modafinique, calculé sur la base des rendements correspondant à chaque étape.

10 Le terme "énantiomère" désigne des molécules stéréoisomères qui sont des images en miroir l'une de l'autre non superposables. Les énantiomères sont typiquement désignés soit par (+) et (-) soit par (d) et (l), ce qui indique un pouvoir rotatoire optique au centre chiral.

La stéréoisométrie peut également être notée soit par (D) ou (L) soit par (R)
15 et (S), qui sont des descriptifs de la configuration absolue.

Dans ce qui suit, l'énantiomère lévogyre du modafinil sera indifféremment désigné énantiomère l ou (-), l'énantiomère dextrogyre étant pour sa part désigné énantiomère d ou (+).

Il a maintenant été découvert un procédé permettant d'obtenir différentes
20 formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil. De façon plus spécifique, les inventeurs ont montré que la forme cristalline obtenue dépendait principalement de la nature du solvant de recristallisation mis en œuvre.

Le terme "forme cristalline" désigne indifféremment, au sens de la présente description, une forme polymorphique ou un solvate.

25 Par "forme polymorphique", on entend une structure organisée n'impliquant que des molécules de soluté, possédant une empreinte cristalline caractéristique.

Le terme "solvate" désigne une structure organisée possédant une empreinte cristalline caractéristique impliquant à la fois des molécules de soluté et des molécules de solvant. Les solvates impliquant une molécule de soluté pour
30 une molécule de solvant sont appelés solvates vrais.

Par ailleurs, les inventeurs ont montré que le l-modafinil et le d-modafinil préparés selon les conditions décrites dans le brevet US 4,177,290 sont obtenus sous forme d'une même forme polymorphique désignée forme l, laquelle

correspond à la forme polymorphique thermodynamiquement la plus stable, dans les conditions normales de température et de pression.

La forme I présente le spectre de diffraction X ci-dessous dans lequel d
5 représente la distance réticulaire et le rapport (I/I₀) l'intensité relative.

CRL 40982 FORME I		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
9.8	13.40	32
15.4	8.54	87
20.8	6.34	24
26.4	5.01	14
28.3	4.68	19
28.7	4.62	16
29.9	4.44	45
31.1	4.27	100
31.6	4.20	23
32	4.15	14
33.1	4.02	78
33.4	3.98	84
34.1	3.90	16
35.1	3.80	15
39	3.43	22

Diffractionmètre: Miniflex Rigaku (Elexience)

Les formes cristallines d'un composé donné présentent généralement des
10 propriétés physiques, pharmaceutiques, physiologiques et biologiques très distinctes les unes des autres.

En ce sens, les formes cristallines du modafinil optiquement actif, en particulier les formes polymorphiques, sont intéressantes en ce qu'elles présentent des caractéristiques avantageuses et différentes par rapport à la
15 forme I.

Il a maintenant été découvert, selon un autre aspect, un nouveau procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide (±)-modafinique, ledit procédé permettant d'isoler chaque énantiomère avec des rendements et une pureté optique nettement supérieurs à ceux décrits dans le
5 brevet US 4,927,855.

De façon particulièrement avantageuse, il a maintenant été mis au point un procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (±)-modafinique par cristallisation préférentielle, avantageusement applicable à l'échelle préparative.

10 Ce procédé de dédoublement de l'acide (±)-modafinique présente de nombreux avantages :

- il évite l'utilisation d'un agent chiral intermédiaire onéreux dont la préparation ultérieure implique des pertes rarement inférieures à 10% (De Min., M., Levy, G. et Micheau J.-C., 1988 ; J. Chem. Phys. 85, 603-
15 19) ;
- les deux énantiomères sont obtenus directement, contrairement à la méthode mettant en œuvre le dédoublement classique par formation de sels diastéréoisomères ;
- le rendement est théoriquement quantitatif par suite des recyclages
20 successifs des eaux-mères ;
- la purification des cristaux d'énantiomères bruts est aisée.

L'invention vise donc à fournir un procédé de préparation des formes cristallines des énantiomères du modafinil.

L'invention a également pour but de proposer un nouveau procédé de
25 préparation des énantiomères optiques du modafinil, et notamment de l'énantiomère lévogyre du modafinil.

• PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DES POLYMORPHES DU I-MODAFINIL

30 Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui vise plus précisément, selon un premier aspect, un procédé de préparation de formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil, comprenant les étapes suivantes :

- i) dissoudre l'un des énantiomères optiques du modafinil dans un solvant autre que l'éthanol ;
- ii) cristalliser ledit énantiomère du modafinil ; et
- iii) récupérer la forme cristalline dudit énantiomère du modafinil ainsi obtenue.

Au sens de la présente invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) du procédé, encore dénommé "solvant de recristallisation" est un solvant capable d'assurer la cristallisation dudit énantiomère optique du modafinil, de préférence à la pression atmosphérique. Il s'agit, en d'autres termes, de tout solvant A capable de former, à pression donnée, avec au moins l'un des énantiomères

- dans un premier domaine de température et de concentration, un système monophasé comprenant au moins l'un des énantiomères en solution diluée dans le solvant A ;

- dans un deuxième domaine de température et de concentration distinct du précédent, un deuxième système biphasé comprenant des cristaux dudit énantiomère en présence de solution saturée,

les deux domaines étant séparés l'un de l'autre par la courbe de solubilité dudit énantiomère $T (^{\circ}\text{C}) = f(\text{concentration en énantiomère})$ à la pression considérée.

En général, la cristallisation de l'étape ii) consiste à passer du système monophasé au système biphasé en faisant varier la température et la concentration.

A titre illustratif et non limitatif de solvants pouvant convenir au procédé de recristallisation selon l'invention, on peut notamment citer les solvants alcooliques, les solvants esters d'acide carboxylique, les solvants éthers, les solvants chlorés, les solvants aromatiques, les solvants cétoniques aliphatiques inférieurs. D'autres solvants sont, par exemple, les solvants acides carboxyliques, les solvants polaires non protiques, les hydrocarbures alicycliques, les hydrocarbures aliphatiques, les carbonates, les hétéroaromatiques, l'eau.

Parmi les solvants alcooliques, on peut citer notamment les alcools d'alkyles inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol, l'isobutanol, le 2-méthyl-2-pentanol, le 1,2-propanediol, l'alcool de t-amyle, le méthanol, le propanol et l'isopropanol étant particulièrement préférés.

Parmi les solvants de type esters d'acide carboxylique, on peut citer notamment les acétates d'alkyle tels que l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de n-propyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de n-butyle, les formates d'alkyle tels que le formate d'éthyle, l'acétate d'éthyle étant particulièrement
5 préféré.

Sont utiles à titre de solvants étherés de recristallisation, le diéthyléther, le tétrahydrofuranne (THF), le dioxanne, le dibutyléther, l'isopropyléther, le t-butylméthyléther, le tétrahydropyrane, le tétrahydrofuranne étant particulièrement préféré.

10 Parmi les solvants chlorés, on peut citer les hydrocarbures chlorés, notamment le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane et les aromatiques chlorés tels que le chlorobenzène.

Comme exemples de solvants aromatiques, on peut citer l'ortho, le méta, le paraxylène ou un mélange d'ortho, de méta et paraxylène, le méthoxybenzène, le
15 nitrobenzène, le trifluorotoluène, le toluène, l'ortho, le méta et le paraxylène étant particulièrement préférés.

Sont utiles à titre de solvants cétoniques les solvants tels que l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, la butan-2-one, la cyclopentanone, l'isobutylméthylcétone, la 2-pentanone, la 3-pentanone.

20 Comme exemple de solvant acide carboxylique, on peut mentionner en particulier l'acide acétique.

A titre d'exemple de solvant hétéroaromatique, on peut citer en particulier la pyridine.

Des exemples de solvants polaires non protiques sont notamment
25 l'acétonitrile, le propionitrile, la 4-méthylmorpholine, la N,N-diméthylacétamide, le nitrométhane, la triéthylamine, la N-méthyl-pyrrolidone (NMP).

Des exemples d'hydrocarbures aliphatiques sont notamment l'heptane, le 2,2,4-triméthylpentane.

Des exemples d'hydrocarbures alicycliques sont notamment le
30 cyclopentane, le cyclohexane.

Des exemples de carbonates sont notamment les alkylcarbonates tels que le diméthylcarbonate.

Selon un mode de réalisation préférentiel du procédé selon l'invention, les solvants de cristallisation sont choisis parmi l'acétone, le méthanol, le dioxanne 1-4, l'acétate d'éthyle, les mélanges d'ortho, méta, paraxylène, l'isopropanol, le n-propanol, le diméthylcarbonate, le tétrahydrofuranne, le chloroforme et la
5 méthyléthylcétone, l'eau et les mélanges alcool/H₂O.

Ainsi, les formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil peuvent être obtenues par recristallisation des énantiomères dans certains solvants, dont la nature et éventuellement les conditions de cristallisation déterminent principalement le type de forme cristalline obtenue.

10 Le solvant de recristallisation, par son interaction avec les groupements fonctionnels et les substituants électro-attracteurs ou électro-donneurs, peut en effet favoriser certains arrangements moléculaires qui donneront naissance à une forme cristalline déterminée dans des conditions de cristallisation données.

Généralement, on chauffe le solvant de recristallisation mis en œuvre à
15 l'étape i), notamment au reflux, jusqu'à obtenir la dissolution complète de l'énantiomère optique du modafinil dans le solvant. Si la concentration de l'énantiomère optique du modafinil à l'étape i) ne constitue pas un facteur critique de la cristallisation, on préfère cependant opérer en présence d'une concentration en énantiomère optique du modafinil proche de la concentration de
20 saturation dans le solvant de recristallisation considéré.

Selon un mode de réalisation, l'énantiomère optique du modafinil est dissout en chauffant le solvant à reflux et une quantité supplémentaire dudit énantiomère optique est ensuite ajoutée par fractions de manière à atteindre la saturation. Du solvant supplémentaire peut être rajouté pour assurer une dissolution complète.

25 Selon un autre mode de réalisation, l'énantiomère optique du modafinil est mis en suspension dans le solvant chauffé au reflux, et une quantité supplémentaire de solvant est ensuite ajoutée par fractions de manière à obtenir une solution homogène et atteindre ainsi la saturation.

Le processus de cristallisation de l'énantiomère optique du modafinil à
30 l'étape ii) peut être accéléré selon des techniques connues de l'homme du métier, à savoir le refroidissement de la solution, l'évaporation d'une partie du solvant, l'addition d'un anti-solvant ou l'ensemencement de la solution avec des cristaux de modafinil optiquement actif de même forme cristalline que celle attendue. Le plus souvent, le mélange est maintenu sous agitation tout au long du processus

de cristallisation, de manière à obtenir une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite.

Le processus de cristallisation du procédé selon l'invention peut être réalisé dans des conditions thermodynamiques ou cinétiques.

- 5 Au sens de la présente description, on entend par "cristallisation dans des conditions thermodynamiques" une cristallisation réalisée dans des conditions où l'équilibre entre la solution homogène, d'une part, et la solution saturée en présence de cristaux de l- ou d-modafinil, d'autre part, est maintenu.

- 10 A titre d'exemple, une cristallisation thermodynamique peut être réalisée en refroidissant lentement la solution obtenue à l'étape i), typiquement en laissant refroidir la solution à température ambiante ou en appliquant une vitesse ou une rampe de refroidissement inférieure ou égale à 0,75°C/mn, de préférence à 0,6°C et plus préférentiellement à 0,5°C/mn.

- 15 On entend par "cristallisation réalisée dans des conditions cinétiques", au sens de la présente description, une cristallisation dans laquelle l'équilibre entre la solution homogène, d'une part, et la solution saturée en présence de cristaux de d ou l-modafinil, d'autre part, est déplacé brutalement vers ce dernier domaine biphasé, i. e. vers la formation de cristaux.

- 20 A titre illustratif, une cristallisation dite cinétique peut être réalisée notamment par refroidissement rapide, par exemple en appliquant une rampe de refroidissement de 300°C/mn, ou bien par précipitation par ajout d'un antisolvant de la solution obtenue à l'étape i).

- 25 A titre illustratif et non limitatif, ces deux types de cristallisation thermodynamique ou cinétique sont réalisés dans la présente description par refroidissement lent ou rapide.

Bien entendu, tout autre technique de cristallisation telle que l'évaporation du solvant ou la précipitation, permettant de se placer dans des conditions cinétiques et/ou thermodynamiques, entre également dans le cadre du procédé selon l'invention.

- 30 Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, la cristallisation à l'étape ii) peut être réalisée par précipitation, éventuellement en présence de germes de cristaux de la forme cristalline désirée.

Les inventeurs ont en outre montré que certains solvants peuvent conduire à des formes cristallines, plus spécifiquement à des formes polymorphiques,

distinctes selon que la cristallisation est réalisée dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques.

Selon un mode de réalisation privilégié, la cristallisation consiste en un refroidissement de la solution obtenue à l'étape i).

5 Le cas échéant, selon un premier mode, le refroidissement est rapide et correspond généralement à un trempage de la solution obtenue à l'étape i) dans un bain de température inférieure ou égale à 0°C tel qu'un bain d'eau glacé pendant un temps suffisant pour permettre une cristallisation complète de la solution, ou bien encore à un refroidissement avec une rampe de refroidissement
10 comprise par exemple entre - 1°C et - 5°C/mn.

Selon un deuxième mode de réalisation, le refroidissement est lent. Dans ce cadre, on laisse généralement la solution refroidir depuis la température de reflux du solvant jusqu'à température ambiante ou bien on refroidit la solution avec une rampe de refroidissement comprise de préférence entre - 0,1°C/mn et - 0,8°C/mn,
15 et plus préférentiellement proche de - 0,5°C/mn, jusqu'à généralement une température de 15° à 20°C.

Parmi les combinaisons de solvants / antisolvants préférées selon l'invention, on peut citer notamment les combinaisons eau / acétone, acétonitrile / eau, éthanol / eau, méthanol / eau, acide acétique / eau.

20 Enfin, les formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil peuvent être isolées selon des méthodes classiques telles que la filtration et la centrifugation.

A titre illustratif et non limitatif, le procédé de préparation selon l'invention est mis plus particulièrement en oeuvre avec l'énantiomère lévogyre du modafinil.

25 Selon un mode de réalisation particulier, la forme cristalline obtenue selon ce procédé est une forme polymorphique.

On notera à ce sujet que, de façon générale, chacun des énantiomères (l) et (d) d'un composé chimique donné conduisent, lorsqu'ils sont recristallisés dans les mêmes conditions expérimentales, à des formes cristallines, notamment
30 polymorphiques, ayant des spectres de diffraction X réalisés sur poudre identiques.

A ce propos, on se référera notamment à l'ouvrage de J. Bernstein « Polymorphism in molecular crystals » 2002, University Press, Oxford, UK, et à

la publication de G. Coquerel, Enantiomer, 2000; 5(5): 481-498 ; Gordon and Breach Science Publishers.

Pour ce motif, la forme dextrogyre dont les spectres de diffraction X des formes cristallines sont identiques à ceux de la forme lévogyre exposés ci-après et réciproquement font partie de l'invention.

Dans ce qui suit, les formes polymorphiques désignées formes I, II, III, IV et V couvrent ainsi les formes CRL40982 formes I, II, III, IV, V obtenues à partir de l'énantiomère lévogyre et les formes CRL40983 formes I, II, III, IV, V obtenues à partir de l'énantiomère dextrogyre.

Forme I

Dans ce cadre, le procédé mettant en œuvre un solvant choisi parmi l'acétone, l'éthanol, le dioxanne 1-4, l'acétate d'éthyle et les mélanges d'ortho, méta, paraxylène, et une étape de cristallisation par refroidissement lent conduit à l'obtention de la forme I ou CRL40982 forme I.

Le procédé mettant en œuvre un solvant choisi parmi le méthanol, l'eau ou les mélanges alcool/eau, en particulier méthanol/eau et éthanol/eau, ainsi qu'une étape de cristallisation par refroidissement rapide conduit à l'obtention de la forme I ou CRL 40982 Forme I.

Selon une autre variante également préférée de l'invention, le procédé mettant en œuvre le méthanol et une étape de cristallisation par précipitation par ajout d'eau froide comme antisolvant du méthanol conduit à la forme I.

Forme II

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le procédé mettant en œuvre un solvant à l'étape i) choisi parmi l'isopropanol, l'acétate d'éthyle, le n-propanol, ou de l'éthanol dénaturé au toluène, et une étape de cristallisation par refroidissement rapide conduit à une forme polymorphique désignée Forme II ou CRL 40982 forme II.

Selon une variante du procédé, la forme II peut être également obtenue par refroidissement lent dans l'isopropanol.

Il peut être ainsi remarqué que l'obtention de la forme II dans l'isopropanol ne dépend pas des conditions de cristallisation (thermodynamiques ou cinétiques).

5 Forme III

Selon une autre variante du procédé de l'invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'acétone, et l'étape de cristallisation ii) consiste en un refroidissement rapide, ceci conduisant apparemment à l'obtention d'une forme polymorphique désignée forme III ou CRL 40982 forme III.

10

Forme IV

En variante du procédé selon l'invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi le tétrahydrofuranne, le chloroforme et la méthyléthylcétone, et l'étape de cristallisation ii) consiste en un refroidissement lent de la solution, ce
15 par quoi on obtient une forme polymorphique désignée forme IV ou CRL 40982 forme IV.

Le procédé de recristallisation des énantiomères optiques du modafinil peut, selon la nature du solvant mis en œuvre, conduire à l'obtention de solvates.

20 Forme V

En variante du procédé selon l'invention, le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi la 2-pentanone, et le tétrahydrofuranne, et l'étape de cristallisation ii) consiste en un refroidissement lent de la solution dans la 2-pentanone et rapide dans le THF, ce par quoi on obtient une forme
25 polymorphique désignée forme V.

Solvate de diméthylcarbonate

Ainsi, selon un mode de réalisation particulier de l'invention, lorsque le solvant mis en œuvre à l'étape i) est le diméthylcarbonate et que la cristallisation
30 consiste en un refroidissement lent, on obtient un solvate de (-)-modafinil de diméthylcarbonate.

Solvate d'acide acétique

Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, lorsque le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'acide acétique et que la cristallisation consiste en un refroidissement lent ou rapide, un solvate d'acide acétique est
 5 obtenu.

- FORMES POLYMORPHIQUES DU (-)-MODAFINIL

L'invention a également pour objet la forme polymorphique de l'énantiomère
 10 lévogyre du modafinil désignée CRL 40982 forme II, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 11,33 ; 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 4,56 ; 3,78 ; 3,71 Å, les raies d'intensité correspondant aux distances réticulaires de : 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 4,56 ; 3,78 ; 3,71 Å étant particulièrement caractéristiques.

15 Plus précisément, le spectre de diffraction X suivant, dans lequel d représente la distance réticulaire et I/I₀ l'intensité relative :

CRL 40982 FORME II		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
11,6	11,33	54
15,4	8,54	58
17,4	7,57	41
17,7	7,44	34
23,3	5,67	19
24,8	5,33	26
27,4	4,83	19
28,9	4,59	36
29,1	4,56	97
29,8	4,45	23
32,8	4,05	29
34,3	3,88	23
35,3	3,78	100
35,9	3,71	40

40,1	3,34	21
47,7	2,83	20
53,7	2,53	32

Diffractomètre: Miniflex Rigaku (Elexience)

L'invention a également pour objet la forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre du modafinil désignée CRL 40982 forme III, caractérisée par le spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires d
 5 de suivantes : 13,40 ; 12,28 ; 8,54 ; 7,32 ; 6,17 ; 5,01 ; 4,10 ; 3,97 ; 3,42 ; 3,20 Å, et les distances réticulaires : 12,28 ; 8,54 ; 5,01 ; 4,10 ; 3,97 ; 3,42 ; 3,20 Å correspondant aux raies d'intensité les plus caractéristiques.

Dans ce cadre, l'invention vise plus particulièrement la forme III du
 10 (-)-modafinil produisant le spectre de diffraction X suivant dans lequel d représente la distance réticulaire et I/I₀ l'intensité relative :

CRL 40982 FORME III		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
9,8	13,40	40
10,7	12,28	39
15,4	8,54	100
18,0	7,32	33
21,4	6,17	23
25,9	5,11	26
26,4	5,01	87
29,6	4,48	26
29,9	4,44	20
31,1	4,27	34
31,7	4,19	20
32,4	4,10	77
33,1	4,02	23
33,5	3,97	64
36,5	3,66	38
39,1	3,42	40

41,9	3,20	32
46,4	2,91	23
52,7	2,58	25

Diffractionmètre: Miniflex Rigaku (Elexience)

L'invention vise également la forme polymorphique de l'énantiomère
 5 lévogyre du modafinil désignée CRL 40982 forme IV, caractérisée en ce qu'elle
 produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances
 réticulaires : 12,38; 8,58; 7,34; 6,16; 5,00; 4,48; 4,09; 3,66 Å, les raies les plus
 caractéristiques correspondant aux distances réticulaires de 12,38; 8,58; 7,34;
 5,00; 4,09 Å.

10 Plus précisément, la forme IV du (-)-modafinil se caractérise en ce qu'elle
 produit le spectre de diffraction X suivant, dans lequel d représente la distance
 réticulaire et I/I₀ l'intensité relative comprenant des raies d'intensité aux distances
 réticulaires :

CRL 40982 FORME IV		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6,37	13,88	26
7,14	12,38	69
8,60	10,27	23
10,30	8,58	100
12,04	7,34	49
14,37	6,16	24
15,65	5,66	11
17,30	5,12	29
17,72	5,00	60
19,12	4,64	15
19,81	4,48	25
20,82	4,26	10
21,24	4,18	12
21,70	4,09	51

23,28	3,82	9
24,30	3,66	30
25,18	3,53	9
26,02	3,42	21
27,13	3,28	9
27,90	3,20	15

Diffractomètre : Siemens AG.

L'invention vise également la forme polymorphique de l'énantiomère dextrogyre du modafinil désignée CRL 40983 forme V, caractérisée en ce qu'elle
5 produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 9,63 ; 5,23 ; 5,03 ; 4,74 ; 4,66 ; 4,22 ; 4,10 ; 3,77 (Å).

CRL 40983 FORME V		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6,65	13,27	22
7,24	12,21	5
9,17	9,63	51
10,38	8,51	19
12,28	7,20	15
14,33	6,17	14
15,81	5,60	4
16,95	5,23	68
17,64	5,03	100
18,69	4,74	51
19,03	4,66	58
20,06	4,42	3
21,06	4,22	91
21,67	4,10	64
22,39	3,97	17
23,61	3,77	55
24,64	3,61	8
25,40	3,50	13

26,21	3,40	20
26,95	3,31	18

Diffractomètre : Bruker GADDS

L'invention a également pour objet le solvate de diméthylcarbonate du
 5 (-)-modafinil, caractérisé par le spectre de diffraction suivant dans lequel d
 représente la distance réticulaire et I/I₀ l'intensité relative :

SOLVATE DE DIMÉTHYLCARBONATE		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
7,17	12,31	38
9,12	9,69	29
9,72	9,09	16
10,35	8,54	35
12,17	7,27	100
14,25	6,21	16
16,26	5,45	10
17,36	5,10	13
17,72	5,00	21
18,35	4,83	9
19,16	4,63	9
19,88	4,46	14
21,04	4,22	12
21,49	4,13	25
21,73	4,09	24
23,49	3,78	22
24,55	3,62	35
25,24	3,53	8
26,05	3,42	9
26,88	3,32	7
27,48	3,24	13

27,81	3,21	10
28,79	3,10	8

Diffractomètre : Siemens AG.

L'invention a également pour objet le solvate d'acide acétique des énantiomères lévogyre et dextrogyre du modafinil susceptible d'être obtenu selon
 5 le procédé de recristallisation de l'invention, caractérisée en ce qu'il produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 9,45 ; 7,15 ; 5,13 ; 4,15 ; 3,67 (Å).

SOLVATE D'ACIDE ACÉTIQUE		
2-Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ %
6,64	13,30	8,5
7,15	12,35	15
9,36	9,45	100
10,43	8,48	6,5
12,38	7,15	25
14,38	6,16	15
16,37	5,41	8
17,29	5,13	28
17,82	4,97	21
18,24	4,86	16
18,96	4,68	7
19,24	4,61	6
20,09	4,42	20
21,40	4,15	75
22,55	3,94	21
23,42	3,80	7
24,25	3,67	40
24,92	3,57	12
25,21	3,53	9,5
26,15	3,40	11
26,78	3,33	8

26,99	3,30	6
28,43	3,14	13
28,79	3,10	14
29,63	3,01	7
30,03	2,97	4
32,33	2,77	9
33,13	2,70	7
34,29	2,61	3
34,86	2,57	7
35,90	2,50	7

Diffractomètre : Bruker GADDS

Selon un autre aspect, l'invention a également pour objet un procédé de conversion d'une première forme cristalline d'un des énantiomères du modafinil en une deuxième forme cristalline distincte de la première, ledit procédé comprenant les étapes consistant à :

- i) suspendre la forme cristalline dudit énantiomère du modafinil dans un solvant ;
- ii) récupérer la forme cristalline obtenue.

10

A titre de solvants pouvant convenir à ce procédé, on peut notamment citer l'acétonitrile.

De façon générale, la forme cristalline initiale est maintenue en suspension à une température inférieure à la température d'homogénéisation, pendant une durée suffisante pour permettre la conversion totale de la forme initiale. Cette durée peut varier notamment selon la nature du solvant, de la forme cristalline initiale, de la température du milieu. De façon classique, la forme cristalline est maintenue en suspension pendant au moins 24 heures à température ambiante, sous pression atmosphérique, le plus souvent pendant 72 heures environ.

20 A titre illustratif, ce procédé est mis en œuvre avec le (-)-modafinil.

Dans ce cadre, selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé met en œuvre la forme I dans l'acétonitrile à l'étape i), ce par quoi on obtient un solvate d'acétonitrile du (-)-modafinil.

A titre indicatif, la forme I est maintenue en suspension pendant plusieurs jours, de préférence pendant 3 jours à température ambiante, à pression atmosphérique.

L'invention a également pour objet le solvate d'acétonitrile du
 5 (-)-modafinil susceptible d'être obtenu selon le procédé de recristallisation de l'invention. Il est caractérisé par le spectre de diffraction suivant dans lequel d représente la distance réticulaire et I/I₀ l'intensité relative :

SOLVATE D' ACETONITRILE		
2 Theta (degrés)	d (Å)	I/I ₀ (%)
5,46	16,17	46
6,25	14,14	95
7,17	12,32	51
8,28	10,66	81
9,02	9,79	68
9,51	9,29	53
10,34	8,54	53
10,84	8,15	63
11,33	7,80	79
12,47	7,09	53
14,02	6,31	45
15,20	5,83	35
15,76	5,62	34
16,37	5,41	40
17,37	5,10	51
18,10	4,90	46
19,05	4,66	44
19,36	4,58	37
19,89	4,46	39
20,48	4,33	59
21,14	4,20	55
22,10	4,02	100

22,65	3,92	60
23,17	3,835	42
23,89	3,72	33
24,72	3,60	38
24,93	3,57	37
25,81	3,45	37
26,73	3,33	55
27,52	3,24	30
27,97	3,19	30
28,89	3,09	31
29,44	3,03	27

Diffractomètre : Siemens AG.

• **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT LES FORMES
POLYMORPHIQUES II, III, IV et V DU (-)-MODAFINIL,
DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT**

L'invention vise également les compositions pharmaceutiques comprenant les formes polymorphiques CRL 40982 forme II, CRL 40982 forme III, CRL 40982 forme IV ou CRL 40982 forme V du (-)-modafinil, CRL 40983 forme II, CRL 40983 forme III, CRL 40983 forme IV et CRL 40983 forme V, respectivement, éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, par voie muqueuse (par exemple, oculaire, intranasale, pulmonaire, gastrique, intestinale, rectale, vaginale, ou bien via l'appareil urinaire) ou par voie parentérale (par exemple, sous-cutanée, intradermique, intramusculaire, intraveineuse, ou intrapéritonéale).

Selon un mode préférentiel, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont administrées par voie orale, sous forme de comprimés, de pilules, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, sous forme de poudre, de capsules, de suspension dans un liquide ou dans un gel, d'émulsion, ou bien de lyophilisat, plus préférentiellement sous forme de

comprimés, de capsules, de suspension dans un liquide ou dans un gel. Le véhicule d'administration peut comprendre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables qui sont susceptibles d'assurer la stabilité des formes polymorphiques (par exemple, une suspension d'un polymorphe dans une
5 huile).

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent les formes polymorphiques du (-)-modafinil et du (+)-modafinil, II, III, IV ou V, respectivement, éventuellement en mélange les unes avec les autres et/ou avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10 Une composition solide pour une administration par voie orale est préparée par addition au principe actif d'un ou de plusieurs excipients, notamment d'une charge, et, le cas échéant d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un surfactant et d'un émulsifiant, d'un solubilisant, d'un colorant, d'un succédané de sucre ou d'un correcteur de goût et par mise en forme du mélange par exemple
15 sous forme de comprimé ou de capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, le sucrose, le mannitol ou le sorbitol ; des préparations à base de cellulose, telles que par exemple de l'amidon de maïs, de l'amidon de riz, de l'amidon de pomme de terre.

Des exemples de liants englobent la gélatine, la gomme adragante, la
20 méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium, et/ou la polyvinyle pyrrolidone (PVP), la povidone, la copovidone, le dextrane, la dextrine, la cyclodextrine et ses dérivés tels que l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine.

Des exemples de succédanés de sucre englobent l'aspartame, la saccharine, le cyclamate de sodium.

25 Des exemples d'agents correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre.

Des exemples de surfactants et d'émulsifiants englobent en particulier le polysorbate 20, 60, 80, le sucroester (7-11-15), le poloxamère 188, 407, le PEF
30 300, 400 et le stéarate de sorbitane.

Des exemples d'agents solubilisants englobent le miglyole 810, 812, les glycérides et leurs dérivés, le propylène glycol.

Des exemples d'agents délitants englobent, par exemple, la polyvinyle pyrrolidone, la carmellose de sodium ou bien l'acide alginique ou un sel de celui-ci tel que l'alginate de sodium.

Des exemples d'agents lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le fumarate de magnésium stéarilé, l'acide béhénique, et ses dérivés.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également contenir une autre forme cristalline du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil, respectivement, dont notamment la forme I et/ou un autre principe actif ou inactif en mélange avec un ou plusieurs autres formes polymorphiques du modafinil, telles que la forme III, la forme II, la forme IV et la forme V.

Au sens de la présente invention, l'expression "véhicule pharmaceutiquement acceptable" couvre des solvants, des milieux de dispersion, des agents antifongiques et antibactériens, des agents isotoniques et des agents retardant l'absorption. L'utilisation de tels milieux et agents pour les substances pharmaceutiquement actives est bien connue de l'homme du métier.

L'invention vise également l'utilisation des formes CRL 40982 forme II, CRL 40982 forme III, CRL 40982 forme IV ou CRL 40982 forme V du (-)-modafinil CRL 40983 forme II, CRL 40983 forme III, CRL 40983 forme IV ou CRL 40983 forme V du (+)-modafinil, respectivement, pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les

troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

• **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DU MODAFINIL OPTIQUEMENT ACTIF**

5

Selon un autre aspect, l'invention vise un procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil à partir de l'acide (\pm) modafinique, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- i) réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique et récupérer au moins un des énantiomères ;
- ii) mettre en contact l'un des deux énantiomères obtenus avec un haloformiate d'alkyle inférieur et d'un alcool en présence d'une base ;
- iii) récupérer le produit obtenu ;
- iv) convertir l'ester obtenu à l'étape iii) en amide ;
- v) récupérer le produit obtenu à l'étape iv).

De façon préférentielle, l'haloformiate d'alkyle inférieur est un chloroformiate d'alkyle inférieur et, mieux encore, il s'agit du chloroformiate de méthyle.

Avantageusement, les haloformiates d'alkyle inférieurs, dont notamment le chloroformiate de méthyle, mis en œuvre dans ce procédé pour réaliser l'estérification de l'acide modafinique, sont moins toxiques que le diméthylsulfate décrit dans le procédé de l'art antérieur US 4,927,855 pour des rendements équivalents, voire améliorés. Le procédé est donc plus facile à mettre en œuvre et plus adapté à une application industrielle.

De préférence, on opère en présence d'une quantité équimolaire d'haloformiate d'alkyle inférieur et de base à l'étape ii) par rapport à l'acide modafinique optiquement actif.

On préfère particulièrement mettre en œuvre des bases organiques, plus préférentiellement des bases azotées.

A titre de base particulièrement préférée, on peut citer notamment la triéthylamine, la diisopropylamine, la diéthylméthylamine, la diisopropyléthylamine, la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU).

De préférence, le solvant mis en œuvre à l'étape ii) est un alcool aliphatique inférieur tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le méthanol étant particulièrement préféré.

Selon un mode de réalisation particulier, l'ester obtenu à l'issue de l'étape ii) est cristallisé par addition d'eau glacée.

La conversion de l'ester en amide à l'étape iv) consiste de préférence en une ammonolyse, c'est-à-dire un traitement avec de l'ammoniaque.

5 Dans ce cadre, on préfère généralement opérer avec un excès d'ammoniaque.

Selon une variante privilégiée de l'invention, l'ammoniaque mis en œuvre est sous forme gazeuse.

La réaction d'ammonolyse est, selon un mode préférentiel, réalisé dans un solvant polaire, de préférence protique tel que les alcools aliphatiques inférieurs, par exemple dans le méthanol ou l'éthanol, le méthanol étant particulièrement préféré.

Les récupérations de l'ester de l'acide (+) ou (-)-modafinique à l'étape iii) et respectivement du (+) ou (-)-modafinil à l'étape iv) sont réalisées selon des méthodes conventionnelles connues de l'homme du métier.

Selon un autre aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation des énantiomères optiques du modafinil comprenant les étapes suivantes :

- a. réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique ou des sels de celui-ci selon un procédé de cristallisation préférentielle ;
- b. convertir ledit énantiomère isolé en amide ;
- c. récupérer l'énantiomère du modafinil obtenu.

Selon un mode de réalisation préféré, l'étape b) est réalisée en deux temps :

- b1) convertir ledit énantiomère en ester d'alkyle inférieur ;
- b2) convertir le produit obtenu à l'étape b1) en amide.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, l'étape b1) est réalisée en présence d'haloformiate d'alkyle inférieur, d'un alcool et d'une base, selon les conditions décrites précédemment.

Selon un mode particulièrement avantageux, lorsque b1) est réalisé en présence de chloroformiate de méthyle, d'une base et d'un alcool, et c1) consiste en une ammonolyse telle que décrite précédemment, ce procédé, dans lequel

l'acide (\pm)modafinique est dédoublé par cristallisation préférentielle, se traduit par un rendement global généralement de l'ordre de 25%. Ainsi, le rendement d'obtention par ce procédé de l'énantiomère (-)-modafinique notamment est nettement supérieur à celui obtenu dans le brevet US 4,927,855.

5 La technique de cristallisation préférentielle est une technique largement utilisée dans les laboratoires et dans l'industrie.

Cette méthode repose sur la cristallisation alternée de deux composés chiraux dénommés R et S, réalisant un conglomerat dans un solvant A et pour une gamme donnée de température D_T . Ceci signifie que, dans cette gamme de
10 température, tout mélange, en équilibre thermodynamique des deux antipodes avec la solution, est constitué de deux types de cristaux ne contenant chacun que des molécules de même configuration, incorporant ou non des molécules de solvant (solvates). L'existence d'un tel conglomerat, sans miscibilité à l'état solide, sera implicitement admise dans ce qui suit, au moins dans l'intervalle de
15 température D_T et pour le solvant A.

Deux classes de facteurs influencent la cristallisation des antipodes optiques, d'une part, les paramètres liés aux équilibres hétérogènes ternaires et, d'autre part, les facteurs intervenant sur la cinétique de cristallisation.

Les paramètres liés aux équilibres hétérogènes ternaires comprennent :

- 20 - les positions des nappes de cristallisation des espèces solides qui se déposent à chaque température et, plus particulièrement, les valeurs des solubilités des phases stables et métastables, du mélange racémique $s(\pm)$ et des antipodes $s(+) = s(-)$, en fonction de la température, et le rapport des solubilités $\alpha = s(\pm) / s(+)$;
- 25 - l'étendue des domaines stables et métastables de solutions solides, de racémate, de solvate racémique, de solvates actifs et des variétés polymorphiques des solides cristallisés.

Les facteurs intervenant sur la cinétique de cristallisation comprennent :

- 30 - des facteurs internes aux cristaux, en relation avec les liaisons entre les molécules, qui sont non modifiables par l'expérimentateur ;
- des facteurs externes qui sont modifiables par l'expérimentateur ; il s'agit de la nature du solvant, de la nature et de la concentration des impuretés, de la sursaturation acquise en fonction du temps, de

l'intervalle de température D_T , de la vitesse et du mode d'agitation, de la masse et de la granulométrie des germes, de l'effet de paroi, etc.

Ces deux classes de facteurs influencent directement le rendement, la pureté des phases obtenues et le déroulement des opérations de séparation. La faisabilité de la filtration sera ainsi dépendante du spectre granulométrique et de l'habitus des cristaux, de la viscosité de la suspension, de la tension de vapeur du solvant, des sursaturations acquises par chacun des antipodes et de la présence éventuelle d'un racémate vrai à caractère métastable. Ces choix pourront également intervenir sur la cinétique de racémisation des antipodes ou de dégradation de la molécule.

Pour chaque ensemble constitué du couple d'antipodes (R et S) et du solvant (A), les facteurs intervenant sur la cinétique sont un cas d'espèce.

On distingue principalement deux types de méthodes de cristallisation préférentielle :

- les procédés classiques désignés SIPC pour "Seeded Isothermal Preferential Crystallization" et leurs variantes polythermiques, d'une part ;
- le procédé désigné AS3PC pour "Auto-Seeded Polythermic Programmed Preferential Crystallization", d'autre part.

Dans la méthode de cristallisation préférentielle AS3PC dite auto-ensemencée, le système est mis dans des conditions telles qu'il génère lui-même ses germes pour la réalisation de l'énantiomère recherché, tandis que dans la méthode SIPC ces germes sont introduits par ensemencement. Les deux types de procédés seront décrits de façon plus détaillée ci-après.

Pour plus d'informations concernant les procédés de dédoublement par cristallisation préférentielle selon les méthodes AS3PC, on pourra se référer notamment aux documents de G. Coquerel, M.-N. Petit et R. Bouaziz, Brevet EP 0720595 B1, 1996 ; E. Ndzié, P. Cardinaël, A.-R. Schoofs et G. Coquerel, Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8(17), 2913-2920 ; L. Courvoisier, E. Ndzié, M.-N. Petit, U. Hedtmann, U. Sprengard et G. Coquerel, Chemistry Letters, 2001, 4, 364-365.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé de dédoublement des énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique ou des sels de celui-ci est un

procédé ensemencé SIPC ou S3PC, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- a) homogénéiser à une température T_D un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température T_D , se trouve dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- b) refroidir rapidement la solution préparée à l'étape a) initialement à la température T_D jusqu'à la température T_F ;
- c) ensemencer la solution obtenue à l'étape b) pendant (i. e. entre T_L et T_F) ou en fin de refroidissement (i. e. à T_F) en germes très purs du premier énantiomère ;
- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat, et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température T_D , de sorte que le point figuratif E' soit symétrique de E par rapport au plan de mélange racémique du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point E' se situant dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- f) refroidir rapidement la solution obtenue à l'étape e) initialement à la température T_D , jusqu'à la température T_F ;
- g) ensemencer la solution obtenue à l'étape f) en germes très purs du second énantiomère ;
- h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape h) le mélange racémique sous forme de conglomérat de cristaux et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température T_D pour obtenir une composition identique à celle de l'ensemble du point figuratif E initial ;
- j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f), h) et j) pour obtenir successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

On se réfère souvent à ces deux méthodes en les désignant respectivement "SIPC" et "S3PC", laquelle est une variante de SIPC, comme décrit de manière détaillée dans la suite de la description.

Dans ce qui suit, au sens de la présente invention, sont désignés

- 5 - par T_F la température de fin de cristallisation et filtration, située dans le domaine triphasé ;
- par T_L la température d'homogénéisation du mélange racémique ;
- par T_D la température de départ pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène ;
- 10 - par antipode, un énantiomère.

A titre préférentiel, le procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique ou des sels de ceux-ci par cristallisation préférentielle est un procédé auto-ensemencé AS3PC, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- 15 a) réaliser un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température T_B , se situe dans le domaine biphasé de l'énantiomère en excès, et est en équilibre avec sa solution saturée ;
- 20 b) appliquer une loi de programmation du refroidissement de la température au mélange biphasé préparé à l'étape a), ladite loi de programmation étant telle que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation qui privilégie la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux, tout en interdisant la nucléation spontanée du second énantiomère présent dans
- 25 la solution ;
- c) adapter pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape b) une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit à tout moment suffisamment lente pour favoriser une croissance du premier énantiomère en évitant de générer
- 30 des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée et suffisamment rapide pour réaliser une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du premier énantiomère ;

- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, et porter le nouvel ensemble à un palier de température T_B pendant la durée
5 nécessaire à l'obtention de l'équilibre thermodynamique, de sorte que le point figuratif E' soit symétrique de E par rapport au plan des mélanges racémiques du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point E' se situant dans le domaine biphasé du second énantiomère en excès et en équilibre avec sa solution saturée ;
- 10 f) appliquer la même loi de programmation du refroidissement qu'à l'étape b) au mélange biphasé préparé à l'étape e) contenant le second énantiomère, de sorte que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation pendant la cristallisation afin de privilégier la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux tout en interdisant la
15 nucléation spontanée du premier énantiomère présent dans la solution ;
- g) adapter, pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape f), une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit, à tout moment, suffisamment lente pour
20 favoriser la croissance du second énantiomère en évitant de générer des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée, et suffisamment rapide pour obtenir une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du second énantiomère ;
- h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- 25 i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape g) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat pour obtenir un ensemble dont la composition est identique à celle de l'ensemble E initial ;
- j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f) g), h) et i) pour obtenir
30 successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

Dans ce qui suit, au sens de la présente invention, est désignée par T_{HOMO} la température d'homogénéisation de l'ensemble constitué du mélange racémique, du premier énantiomère et du solvant.

5 Ainsi, à l'étape (a) du procédé de l'invention, le choix du ou des solvants et de la gamme de température de travail sont définis de façon à avoir simultanément :

- des antipodes qui réalisent un conglomerat et dont l'éventuel racémate est métastable dans la gamme de température de travail ;
- des liqueurs suffisamment concentrées mais de faibles viscosité et de
10 faible tension de vapeur ;
- une absence de solvolysé et de racémisation ;
- une stabilité des solvates si ceux-ci sont présents à l'équilibre et s'il s'agit d'énantiomères dédoublables.

Aux étapes (a) et (e) du procédé de l'invention, la température T_B est
15 supérieure à la température T_L d'homogénéisation de la quantité de mélange racémique contenue dans la suspension initiale, et en ce que, à partir de la courbe de variation de T_{HOMO} en fonction de l'excès énantiomérique et pour une concentration constante en mélange racémique X_L , ladite température T_B est définie de façon à ce que la masse de fins cristaux du premier énantiomère
20 des étapes (a) et (i) et du second énantiomère de l'étape (e), en équilibre avec leur solution saturée, représente au maximum 50% et de préférence entre environ 25% et 40% de la récolte attendue.

Aux étapes (b) et (f) du procédé de l'invention, la loi de programmation du refroidissement de la température T_B à T_F , adaptée au montage expérimental,
25 est définie de façon :

- à obtenir une faible sursaturation pendant toute la durée de la cristallisation de l'énantiomère présent sous forme de cristaux au début de chaque cycle, cette faible sursaturation provoquant une croissance et une nucléation secondaires douces ;
- 30 - à atteindre à T_F le maximum de sursaturation de l'autre énantiomère sans nucléation primaire ;

- à obtenir une récolte en cristaux aux étapes (d) et (h) qui, après addition de mélange racémique et compensation aux étapes (e) et (i), permet la cyclicité des opérations.

En effet, chaque montage expérimental influe sur les capacités de sursaturation des mélanges utilisés et l'efficacité de l'agitation, et, en conséquence, la loi de programmation du refroidissement est adaptée aux circonstances dans lesquelles le procédé est mis en œuvre. Pour autant, la température T_B , les solubilités du mélange racémique en fonction de la température, la courbe T_{HOMO} en fonction de l'excès énantiomérique pour une concentration constante en mélange racémique X_L , sont, elles, totalement indépendantes du montage expérimental.

La loi de programmation du refroidissement, qui est la fonction reliant la température au temps, est déterminée pour sa partie de T_L à T_F par refroidissement de la solution de concentration X_L de $T_L + 1^\circ\text{C}$ à T_F , T_F étant inférieur à $T_L - (T_{HOMO} - T_L)$, afin d'obtenir une solution saturée stable sans nucléation primaire tout en permettant une récolte double de l'excès énantiomérique initial, et en ce que ladite loi de programmation du refroidissement est déterminée pour sa partie de T_B à T_L par extrapolation de cette même loi déterminée de $T_L + 1^\circ\text{C}$ à T_F .

Le procédé de cristallisation préférentielle de l'acide (\pm)-modafinique ou des sels de celui-ci présente d'autres caractéristiques avantageuses, seules ou en combinaison, telles que :

- aux étapes (a) et (i), la masse de fins cristaux du premier énantiomère en équilibre avec sa solution saturée représente entre environ 25% et 40% de la récolte attendue, 50% représentant une limite maximale ;
- à l'étape e), la masse de fins cristaux du second énantiomère en équilibre avec sa solution saturée représente entre environ 25% et 40% de la récolte attendue, 50% représentant une limite maximale ;
- aux étapes (b) et (f), la thermicité accompagnant le dépôt du premier énantiomère et du second énantiomère est intégrée dans la loi de programmation en température ;
- aux étapes (e) et (i), on effectue des compensations en solvant ;

- aux étapes (a), (e) et (i), les fins cristaux du mélange racémique sous forme de conglomérat qui sont ajoutés ont subi, avant d'être introduits, un traitement préalable accélérant l'étape de dissolution, tel qu'un broyage et un tamisage, un traitement par des ondes ultra-sonores, une lyophilisation partielle ; ces traitements ayant également pour but de fournir de fins cristaux propres à générer une surface de croissance cristallines élevée ;
- aux étapes (a), (e) et (i), comportant une dissolution, la vitesse d'agitation est élevée par rapport aux étapes (c) et (g).

10 Outre les données des équilibres hétérogènes requises pour mettre en œuvre le procédé AS3PC, les opérations restent également soumises à des contraintes cinétiques ajustables, notamment la loi de refroidissement, qui sont, pour chaque ensemble solvant / énantiomères, un cas d'espèce.

Selon un mode de réalisation, le solvant mis en œuvre à l'étape a) des procédés SIPC, S3PC ou AS3PC est l'éthanol absolu ou dénaturé, éventuellement en mélange avec une base organique ou minérale, voire avec un ou plusieurs solvant(s), susceptibles d'améliorer la solubilité du mélange racémique dans l'éthanol.

20 En variante, le solvant mis en œuvre à l'étape a) des procédés SIPC, S3PC ou AS3PC est le 2-méthoxyéthanol ou le méthanol, éventuellement en mélange avec une base organique ou minérale, et/ou un ou plusieurs solvant(s), susceptibles d'améliorer la solubilité du mélange racémique dans l'éthanol.

Selon un mode de réalisation privilégié, le solvant mis en œuvre à l'étape a) du procédé SIPC ou AS3PC est l'éthanol, le 2-méthoxyéthanol ou le méthanol.

25 La température de filtration T_F est de préférence comprise entre 0°C et 40°C pour l'acide (±)-modafinique.

Dans le cas de l'éthanol, la température T_F est de préférence comprise entre 0°C et 25°C, et mieux encore elle est proche de 18°C ou 17°C.

Dans le cas du 2-méthoxyéthanol ou du méthanol, la température T_F est de préférence comprise entre 20°C et 35°C et notamment proche de 30°C.

30 De préférence, la concentration du mélange racémique à l'étape a) est alors comprise entre 2 et 50 % massique, plus préférentiellement entre 2 et 30 % massique, et, mieux encore, proche de 5,96% massique dans le cas de l'éthanol,

15,99 % dans le cas du 2-méthoxyéthanol et de 25,70 % dans le cas du méthanol.

Dans ce cadre, on préfère tout particulièrement que l'excès énantiomérique à l'étape a) soit compris entre 1 et 50 % massique, plus préférentiellement entre
5 1 et 20 % massique, et, mieux encore, proche de 11 % massique dans le cas de l'éthanol, 8 % massique dans le cas du 2-méthoxyéthanol et 10 % massique dans le cas du méthanol.

La température T_D des procédés SIPC et S3PC, température pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène, dépend de la concentration et
10 est alors généralement comprise entre 35° et 50°C au reflux du solvant. Le refroidissement de la température T_D à T_F est très rapide de manière à rester dans le domaine monophasé et réalisé de préférence en moins de 20 mn, par exemple par trempe.

Selon un mode préférentiel du procédé AS3PC, la température T_B est alors
15 comprise entre les températures T_L et T_{HOMO} . La température T_B peut être notamment comprise entre 25°C et 50°C.

A titre d'exemple, dans le cas de l'éthanol, lorsque l'excès énantiomérique est proche de 11 % massique, la température T_B est de préférence comprise entre 25°C et 40°C, notamment entre 30,1°C et 36,2°C et plus préférentiellement
20 proche de 33,5°C ou bien de 31,5°C.

Dans le cas du 2-méthoxyéthanol, lorsque l'excès énantiomérique est proche de 8% massique, la température T_B est de préférence comprise entre 35°C et 50°C, notamment entre 39,1°C et 47,9°C et plus préférentiellement proche de 41°C.

25 Dans le cas du méthanol, lorsque l'excès énantiomérique est proche de 10% massique, la température T_B est de préférence comprise entre 40°C et 55°C, notamment entre 45,1°C et 53,9 °C et plus préférentiellement proche de 46,5°C.

On préfère tout particulièrement que le refroidissement de T_B à T_F à
30 l'étape b) soit réalisé en un temps suffisamment long pour que la masse moyenne des cristaux d'énantiomère désiré récoltée soit importante, mais suffisamment court pour empêcher que le contre énantiomère cristallise et obtenir ainsi une pureté optique élevée, en particulier supérieure à 85 %. Le

refroidissement est donc généralement suivi par polarimétrie afin de déterminer le moment propice de la filtration. De préférence, le refroidissement est compris entre 50 et 70 minutes, mieux encore, il est de 60 minutes lorsque le solvant mis en œuvre est l'éthanol.

5 De même, la durée du palier à la température T_F pour les procédés SIPC, AS3PC et S3PC est de préférence suffisamment importante pour permettre de récolter une masse de cristaux d'énantiomères désirés élevée, mais pas trop importante de manière à empêcher que le contre énantiomère cristallise en même temps que l'énantiomère désiré, et obtenir ainsi une pureté optique
10 élevée.

Selon un mode préférentiel, la durée du palier de température T_F est comprise entre 15 et 60 minutes, de préférence égale à environ 60 minutes.

L'homme du métier pourra adapter la vitesse d'agitation au type de réacteur mis en œuvre dans les procédés SIPC, S3PC ou AS3PC. A titre indicatif, pour un
15 réacteur de 2 ou 10 litres, la vitesse d'agitation du milieu peut être maintenue entre 150 et 250 tours/mn.

De façon particulièrement intéressante, ces méthodes de cristallisation préférentielles permettent d'isoler les énantiomères optiques du modafinil dont notamment l'énantiomère lévogyre avec des rendements très supérieurs à ceux
20 obtenus par dédoublement avec un agent chiral. Les rendements obtenus sont généralement de l'ordre de 90 %, voire même supérieurs, par rapport à l'énantiomère optique (+) ou (-), soit de l'ordre de 45 %, voire plus, par rapport au mélange racémique.

25 • METHODES AS3PC, SIPC ET S3PC

Sont décrites ci-après les méthodes AS3PC et SIPC mentionnées plus haut.

30 Les équilibres hétérogènes ternaires : antipodes R et S, et solvant A

Par exemple, l'ouvrage de J. E. Ricci (Ed. Dover Publication Inc. New York, 1966, The Phase Rule and Heterogeneous Equilibrium) traite du cas général des équilibres hétérogènes dans les systèmes ternaires. La description ci-après sera

limitée aux aspects particuliers du système ternaire : A (solvant achiral), R et S (énantiomères non racémisables dans le domaine de température exploité), nécessaires à la compréhension des différents procédés de cristallisation préférentielle.

5 Afin de mettre en évidence le rôle particulier du solvant, ce système ternaire sera représenté à partir d'un prisme droit à section triangle rectangle isocèle, sur lequel la température est portée sur un axe perpendiculaire au plan des concentrations.

10 L'identité des variables thermodynamiques des deux énantiomères : T_f , ΔH_f , solubilité dans un solvant achiral, etc., fait que la représentation des domaines est symétrique par rapport au plan vertical A-TS-T, rassemblant les mélanges optiquement inactifs, de la figure 1. Afin de faciliter une première description de ce système, les simplifications suivantes ont été adoptées :

- 15 - les seules phases qui cristallisent sont les constituants purs dans un arrangement donné (absence de racémate, de solvate et de polymorphisme pour les antipodes) ;
- la miscibilité entre les constituants indépendants est nulle à l'état solide ;
- le solvant possède un point de fusion nettement inférieur à celui des antipodes ;
- 20 - dans le domaine de la température exploité, la solubilité d'un antipode n'est pas influencée par la présence du second dans la solution (loi de Meyerhoffer respectée), ce qui se traduit par une valeur du rapport $\alpha = 2$).

25 Représentation des équilibres ternaires en fonction de la température

La figure 1 permet de visualiser les domaines de phases suivants :

- le domaine monophasé de la solution diluée ($\Phi = 1$) ;
- les trois nappes de cristallisation des constituants délimitant les domaines biphasés ($\Phi = 2$).

30 La surface de dépôt du solvant est confinée au voisinage de A, car le point de fusion de ce constituant est nettement plus bas que celui des autres constituants, conformément aux conditions mentionnées précédemment ;

- les trois courbes monovariantes ($\Phi = 3$) ou vallées eutectiques issues des points eutectiques binaires ;
- l'invariant eutectique ternaire à T_E ($\Phi = 4$), au-dessous duquel les trois constituants sont cristallisés.

5

La figure 2 représente de façon superposée deux coupes isothermes à T_D et T_F du ternaire visualisé à la figure 1. A chaque température, la coupe est composée de quatre domaines comme il est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Température	Limite du domaine	Nature des phases à l'équilibre	Nombre de phases à l'équilibre
T_D	$A - S_D - I_D - S'_D$	solution diluée	1
T_D	$R - S_D - I_D$	solution + cristaux de R	2
T_D	$S - S'_D - I_D$	solutions + cristaux de S	2
T_D	$I_D - R - S$	solution + cristaux de R et S	3
T_F	$A - S_F - I_F - S'_F$	solution diluée	1
T_F	$R - S_F - I_F$	solution + cristaux de R	2
T_F	$S - S'_F - I_F$	solution + cristaux de S	2
T_F	$I_F - R - S$	solution + cristaux de R et S	3

10

Coupe isoplèthe RYT

La figure 3 représente la coupe isoplèthe R-Y-T qui est fondamentale dans la compréhension de la cristallisation conduite par refroidissement de solutions ternaires, en quasi-équilibre thermodynamique. Cette même coupe est également nécessaire pour le suivi des procédés hors équilibre, SIPC, variantes

15

et AS3PC. Ce plan est le lieu géométrique des points vérifiant la relation :

$X_A / X_S = (1-Y) / Y = \text{constante}$, avec X_A et X_S donnant les fractions massiques en solvant et en antipodes S.

A partir de la figure 3, on distingue :

20

- le domaine monophasé de la solution ternaire ;
- le liquidus de l'antipode R, cette courbe représente l'intersection du plan R-Y de la figure 2 avec la nappe de cristallisation de ce constituant. Cette

- 5 courbe d'équilibre stable prend naissance à la fusion de l'antipode R (non représentée) et se trouve limitée vers les basses températures par le point L, appartenant à la vallée eutectique ternaire des mélanges racémiques. Cette dernière courbe et la trace du conoïde à T_L (segment horizontal à T_L) délimitent le domaine biphasé : solution saturée plus cristaux de R ; elle se prolonge dans le domaine triphasé sous-jacent par une courbe de solubilité à caractère métastable du même antipode R (en traits discontinus) ;
- 10 - le domaine triphasé : cristaux de T et de S, plus solution saturée. Ce domaine est limité en haut par la trace horizontale du conoïde de R, vers le bas par la trace du plan invariant eutectique ternaire, à gauche par la trace L_m de l'un des conoïdes relatifs à l'antipode S.
- 15 - La trace KL de la nappe de cristallisation de l'antipode S qui limite dans la partie supérieure le domaine biphasé : solution saturée plus cristaux de S. Ce domaine est limité dans sa partie inférieure par les traces des deux conoïdes de S : g_m et L_m . La localisation de cette seconde trace L_m du conoïde de S par rapport à la courbe de solubilité métastable de R prolongement de EL sera discutée plus loin à propos de la position relative de F_1 et F en fonction du rapport des solubilités α ;
- 20 - l'invariant ternaire à la température T_e au-dessous duquel se trouvent les trois constituants cristallisés A, R et S.

Evolution au refroidissement et en quasi-équilibre thermodynamique de solutions ternaires présentant un faible excès énantiomérique

25

Il est considéré dans ce qui suit que le point ensemble du système (i. e. le point représentatif de la composition globale du mélange) se situe sur la verticale passant par le point E des figures 2 et 3, sa position précise est définie par sa température (ou cote). Seul l'intervalle de température suivant est envisagé :

30

- T_D : température pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène, et

- T_F : température de fin de cristallisation et filtration, située dans le domaine triphasé.

Cette composition globale E correspond à une solution racémique légèrement enrichie par une masse M d'antipode R et réalisant une masse totale M_t (l'excès énantiomérique $R - S / R + S$ est généralement compris entre 4 % et 9 %). Les conditions d'équilibre sont obtenues par un refroidissement très lent et par un ensemencement en phase(s) solide(s) dès que le point ensemble E figuratif du mélange parvient dans un domaine où cette (ces) phase(s) est (sont) présente(s) à l'équilibre.

10 A la température de départ T_D , la solution est homogène. Au refroidissement, on observe successivement :

- la cristallisation de l'antipode R seul, de T_{HOMO} jusqu'à T_L , simultanément le point solution se déplace sur la courbe de solubilité de l'antipode R, à savoir du point E à la cote T_{HOMO} , au point L à l'intérieur de la coupe isoplèthe R-Y. Au point L, la masse M de cristaux R en équilibre avec la solution saturée est donnée par $M_t (X_E - X_L / 1 - X_L) = M$ et correspond à l'excès énantiomérique présent dans la solution initiale (figure 3) ; les abscisses des points L, E et R correspondent aux compositions, et 1 (figure 3).
- 20 - à partir de T_L , le point solution évolue de L vers I_F sur la courbe monovariante contenant les solutions de composition racémique, représentée à la figure 2, sortant ainsi de la coupe isoplèthe R-Y de la figure 3 ; les cristaux de R et de S se déposent alors simultanément et en égale quantité.

25 Le dédoublement ne peut pas être réalisé dans des conditions d'équilibre pour des températures inférieures à T_L .

Evolution du point solution lors du dédoublement par entraînement conventionnel, conformément au procédé SIPC

30

Cristallisation du premier antipode en excès

La solution E précédente est homogénéisée à la température T_D (figures 4 et 5). Afin de la rendre sursaturée, elle est refroidie rapidement à la température

T_F sans qu'aucune cristallisation n'apparaisse. Cette solution, hors équilibre thermodynamique, est ensuiteensemencée par des germes d'antipode R très purs de même chiralité que celle de l'antipode en excès. La cristallisation isotherme de l'antipode R s'établit et le point représentatif de la solution évolue
5 à l'intérieur de la coupe R-Y-T de E à la cote T_F avec lequel il est d'abord confondu, jusqu'en F où l'on procède rapidement à une filtration. La masse d'antipode R récupérée est de 2M ou encore égale à $M_t (X_E - X_F / 1 - X_F)$.

Cristallisation du second antipode, cyclicité des opérations

10 L'opération fondamentale précédente a donc créé une solution F enrichie en antipodes S. En ajoutant une masse 2M de mélange racémique (égale à celle de l'antipode récupéré) et en chauffant ce mélange à la température T_D , on obtient une solution homogène E' symétrique de E par rapport au plan vertical A-(RS)-T. Le processus permettant d'obtenir une masse 2M d'antipode S sera lui aussi
15 représenté par un cheminement symétrique du précédent par rapport à ce plan médian. On procède donc en séquence aux opérations suivantes :

- la solution E' homogène à la température T_D est d'abord refroidie à T_F , puis,
- 20 - ensemencée en germes très purs d'antipode S ; la croissance de cet antipode déplace le point représentatif de la solution sur le segment horizontal E'F' (à la cote T_F) ;
- quand le point solution est confondu avec F', la solution est filtrée et fournit une masse 2M d'antipode S ;
- 25 - après un nouvel ajout d'une masse 2M de mélange racémique et un nouveau chauffage à T_D , on obtient à nouveau une solution homogène dont le point représentatif est confondu avec le point initial E à la cote T_D ;
- la suite du processus revient simplement à reproduire ce cycle d'opérations.

30

Variantes du procédé SIPC

La littérature (Amiard, G., 1956, Bull. Soc. Chim. Fr. 447 ; Collet, A., Brienne, M. J., Jacques, J., 1980, Chemical reviews 80, 3, 215-30 ; Noguchi

Institute, 1968, brevet GB 1 197 809) repose sur le schéma général précédent ; les principales modifications apparues dans la littérature sont classées de la façon suivante :

5 a) Nucléation primaire spontanée de l'antipode en excès

Lors du dédoublement de la (\pm) thréonine (Amiard, G., 1956, Bull. Soc. Chim. Fr. 447), la nucléation primaire de l'antipode en excès intervient spontanément au sein de la solution homogène sursaturée. Cette nucléation primaire se produit alors que le point E figurant la composition de l'ensemble se situe dans le domaine triphasé et que la solution n'est pas agitée (Collet, A., Brienne, M. J., Jacques, J., 1980, Chemical Reviews 80, 3, 215-30).

15 b) Ensemencement pendant le refroidissement (S3PC)

Ce protocole est le plus fréquemment rencontré dans la littérature (Noguchi Institute, 1968, brevet GB 1 197 809) quand le procédé diffère de SIPC. Parmi les procédures citées, des différences apparaissent ; toutefois, on peut dégager les grandes lignes communes suivantes :

- refroidissement de la solution homogène de T_D à une température inférieure à T_L mais supérieure à T_F ;
- ensemencement, par des germes de même chiralité que celle de l'antipode en excès, de la solution homogène sursaturée située dans le domaine triphasé ;
- refroidissement jusqu'à T_F . Dans certains cas, cette dernière étape est contrôlée par une programmation précise de la température (Noguchi Institute, 1968, brevet GB 1 197 809).

On regroupera ces protocoles sous le même terme "S3PC" pour "Seeded polythermic programmed preferential crystallization" bien que la programmation de la température soit inexistante ou limitée à la deuxième phase du refroidissement.

Evolution du point solution lors du dédoublement par entraînement programmé et auto-ensemencé selon le procédé de l'invention AS3PC

Afin de mieux comparer les procédés classiques et le procédé AS3PC, le point initial E est choisi arbitrairement sur les figures 6 et 7, identique au cas précédent ; toutefois, comme cela apparaîtra dans les exemples qui suivront, le procédé AS3PC permet de prendre un point E plus écarté du plan A-(RS)-T et donc avec un excès énantiomérique plus important et ainsi d'améliorer la récolte en cristaux de chaque opération.

10

Cristallisation du premier antipode en excès

Au début du processus, et contrairement aux protocoles classiques, l'ensemble, cristaux plus solution, n'est plus homogénéisé mais est porté à la température T_B . La solution initiale est alors en équilibre avec les cristaux d'énantiomères en excès (par exemple R sur la figure 7). Les points figuratifs de la solution (S_E) et de l'ensemble (E) ne sont donc pas confondus dès le début du processus. Ce mélange biphasé est soumis à une loi programmée de descente en température sans ajout de germes cristallins. Le point représentatif de la solution décrit une courbe $S_E F$, contenue dans le plan R-Y-T, dépendante de la cinétique de refroidissement (figure 7). Avec une cinétique correctement ajustée, on obtient au début une croissance des cristaux d'énantiomère en excès, la cristallisation évolue ensuite vers un régime simultané de croissance plus nucléation secondaire. Quand le point représentatif de la solution atteint le point F, on procède à la filtration pour récupérer une masse 2M de cristaux d'antipode R.

25

Cristallisation du second antipode, cyclicité des opérations

A partir du point F, qui correspond à la solution-mère précédente, on passe au point E', symétrique de E par rapport au plan vertical A-(RS)-T, par ajout d'une masse 2M de mélange racémique et chauffage à la température T_B . L'excès énantiomérique est mis à profit pour se placer dans le domaine biphasé contenant la solution saturée et les cristaux de l'antipode en excès. Au préalable, le mélange racémique ajouté lors du passage de F à E' (comme de F' à E) sera broyé et tamisé afin d'accélérer l'étape de dissolution des deux antipodes et plus

particulièrement de l'antipode en défaut, et de permettre ainsi la formation d'un nombre important de cristaux de l'antipode en excès jouant le rôle des semences introduites lors des procédés classiques.

La solution saturée S'_E , symétrique de S_E , par rapport au plan A-(RS)-T, est soumise à la même loi de refroidissement. Les cristaux présents dès le début du refroidissement croissent et participent ensuite à un double mécanisme de croissance + nucléation secondaire. Comme dans le cas de la première cristallisation, aucun ensemencement n'est donc nécessaire.

Pendant ce temps, le point représentatif de la solution se déplace sur une courbe $S_E F'$ contenue dans le plan de la coupe isoplèthe S-Y'-T symétrique par rapport au plan bisecteur A-(RS)-T.

Au moment où la solution acquiert le point représentatif situé en F', on procède à la filtration pour récolter une masse 2M de mélange racémique broyé et tamisé suivie d'une élévation de température à T_B redonne le mélange biphasé à l'équilibre de départ.

La continuation du processus revient alors à répéter ce cycle d'opérations donnant alternativement les cristaux d'antipode R et S.

Conditions nécessaires pour la mise en œuvre du procédé AS3PC

- a) Le mélange équimolaire des antipodes optiques réalise, dans le solvant utilisé et pour l'intervalle de température $T_B - T_F$, un conglomerat (antipodes purs ou solvates) ; toutefois, l'existence d'un racémate métastable n'est pas un handicap.
- b) Les molécules à dédoubler sont stables dans ce solvant et dans la gamme de températures utilisées entre T_B et T_F .
- c) Une détermination des températures d'équilibre ternaire T_L et T_{HOMO} est nécessaire. La température T_L est la température de dissolution du mélange racémique en l'absence de tout excès énantiomérique dans la solution. T_L étant déterminée, la température T_{HOMO} correspond à la température d'homogénéisation de la solution. Elle dépend de l'excès énantiomérique de départ et du rapport α des solubilités du mélange racémique et de l'antipode à T_L . La

connaissance des capacités de sursaturation des solutions entre T_L et T_F est également nécessaire, suivant la cinétique de refroidissement, le mode d'agitation, la nature du récipient et la granulométrie des cristaux de l'antipode en excès. En première approximation, le temps d'apparition des cristaux par nucléation primaire dans la solution racémique L homogène, refroidie à partir d'une température légèrement supérieure à T_L avec la même cinétique, donne une indication sur la capacité de sursaturation tolérée par le conglomerat dans ces conditions expérimentales. Cette façon d'opérer a été prise en compte dans les exemples.

- d) La connaissance de la cinétique de dissolution d'une masse connue de mélange racémique (de granulométrie donnée) dispersée dans la solution à la température T_D . Quelques essais suffisent pour connaître cette durée.

Dans ce qui suit, les exemples et figures sont donnés à titre illustratif mais non limitatif de la présente invention.

FIGURES

La Figure 1 est une représentation en perspective du système ternaire solvant A – antipode R – antipode S, en fonction de la température ainsi que des nappes de cristallisation de chaque constituant et des compositions des solutions doublement saturées (courbes monovariantes) ; sur cette figure sont également représentées les isothermes aux températures T_D et à T_F et le plan d'eutexie ternaire à la température T_E et renfermant quatre phases.

La Figure 2 est une projection, sur le plan des concentrations, des équilibres à T_D et T_F , ainsi qu'une représentation de la trace de la coupe isoplèthe RY, sur laquelle le point E matérialise la composition du mélange initial légèrement enrichi en antipode R et devant déposer ce même antipode.

La Figure 3 est la coupe verticale isoplèthe RY de la figure 2 contenant les points composition de l'antipode en excès et celui de la solution initiale E, sur laquelle est représenté le cheminement, à l'équilibre et au refroidissement, du point-solution pour un mélange de composition X_E (en trait gras). Pour $T < T_L$, le point-solution n'appartient plus à cette coupe.

La Figure 4 est une projection sur le plan des concentrations du cheminement du point-solution (en trait gras) lors du dédoublement alterné par entraînement isotherme à la température T_F et ensemencé, selon la méthode SIPC.

La Figure 5 est la coupe verticale isoplèthe contenant la droite RY de la figure 4 et illustrant le cheminement du point-solution (en trait gras) de E à F lors de l'entraînement isotherme (à T_F) et ensemencé, selon la méthode SIPC.

La Figure 6 est une projection sur le plan des concentrations du cheminement du point-solution (en trait gras) lors du dédoublement par le procédé polythermique programmé et auto-ensemencé (AS3PC).

La Figure 7 est la coupe verticale isoplèthe contenant la droite RY de la Figure 6 et illustrant le cheminement du point-solution (en trait gras) de S_E à F lors du dédoublement par le procédé de l'invention polythermique programmé et auto-ensemencé (AS3PC).

La Figure 8 est une projection sur le plan des concentrations du cheminement du point-solution (en trait gras) lors du dédoublement par le procédé polythermique programmé et auto-ensemencé (AS3PC) et vérifiant la relation $s(\pm) < 2 - \alpha$.

Toutes coupes isothermes et isoplèthes représentées dans ces figures possèdent des variables compositions exprimées en fractions massiques.

La Figure 9 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme II de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Miniflex Rigaku (Elexience)).

5 La Figure 10 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme III de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Miniflex Rigaku (Elexience)).

10 La Figure 11 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme IV de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Siemens AG).

15 La Figure 12 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant au solvate de diméthylcarbonate de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Siemens AG).

20 La Figure 13 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant au solvate d'acétonitrile de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Siemens AG).

La figure 14 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme V de l'énantiomère lévogyre du modafinil (diffractomètre : Bruker GADDS).

25 La figure 15 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant au solvate d'acide acétique de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Bruker GADDS).

30 La figure 16 représente le spectre de diffraction par rayons X réalisé sur poudre correspondant à la forme amorphe de l'énantiomère lévogyre, dextrogyre du modafinil respectivement (diffractomètre : Bruker GADDS).

EXEMPLES

PRÉPARATION DES FORMES CRISTALLINES DE L'ÉNANTIOMÈRE (-)-MODAFINIL, DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT

5

GENERALITES

Les nouvelles formes cristallines des énantiomères du modafinil ont été caractérisées respectivement par spectroscopie de diffraction par rayons X sur poudre, laquelle fournit une empreinte digitale unique, caractéristique de la forme cristalline étudiée et permet de différencier celle-ci des énantiomères du modafinil amorphes et de toute autre forme cristalline des énantiomères du modafinil.

Les données de diffraction aux rayons X ont été mesurées soit :

- en utilisant un système D5005 en tant que diffractomètre de poudre aux rayons X (Siemens AG, Karlsruhe, Allemagne, méthode d'analyse de données Eva 5.0), avec une radiation de cuivre filtrée au nickel de $\lambda = 1.540 \text{ \AA}$ (avec une vitesse d'accélérateur de 40 KV, courant de tubes de 40 mA) avec une rotation de l'échantillon durant la mesure (angle : 3 à 40° [2 theta] ; à une vitesse de 0.04° [2 theta].s⁻¹, la taille du pas étant de 0.04° ; préparation de l'échantillon avec une orientation préférentielle).
- en utilisant un système Miniflex Rigaku (Elxience) en tant que diffractomètre de poudre aux rayons X, avec une radiation de chrome, une vitesse d'accélérateur de 30 KV, un courant de tubes de 15 mA et avec une rotation de l'échantillon durant la mesure (angle : 3 à 80° [2 theta] ; à une vitesse de 0.05° [2 theta].s⁻¹, la taille du pas étant de 0.1° ; préparation de l'échantillon avec une orientation préférentielle).
- en utilisant un système GADDS en tant que diffractomètre de poudre aux rayons X (Bruker, the Netherlands), équipé avec un détecteur « Hi-Star area » et équipé pour l'analyse des plaques 96 puits. Les analyses sont effectuées à température ambiante en utilisant une radiation de cuivre CuK_{alpha} dans la région des angles 2 theta compris entre 3 et 42°. Le spectre de diffraction pour chaque puit est collecté entre deux domaines de valeur d'angle 2 theta ($3^\circ \leq$

2 $\Theta \leq 21^\circ$ et $19^\circ \leq 2 \Theta \leq 42^\circ$) avec un temps d'exposition entre 50 et 250 secondes.

Bien entendu, les valeurs d'intensité peuvent varier en fonction de la
 5 préparation de l'échantillon, du montage et des instruments de mesure. La mesure en 2 theta peut également être affectée par les variations liées aux instruments de mesure, si bien que les pics correspondants peuvent varier de $\pm 0,04^\circ$ à $\pm 0,2^\circ$ selon l'appareillage. Aussi, l'homme du métier appréciera de pouvoir disposer des distances réticulaires qui constituent des données
 10 essentielles des spectres de diffraction. Les distances réticulaires sont calculées en utilisant la relation de Bragg [$2d \sin \theta = n\lambda$, dans laquelle d = la distance réticulaire (Å), λ = la longueur d'onde de la radiation de cuivre, θ = l'angle de rotation du cristal (en degrés)] lorsque cette relation est satisfaite.

15

❖ EXEMPLES 1 À 10 : PRÉPARATION DE LA FORME I DU (-)-MODAFINIL, DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT

• Exemple 1 :

20 a) L'énantiomère I du modafinil a été solubilisé à reflux dans des solvants polaires : le méthanol, l'éthanol absolu, l'éthanol absolu contenant 3% d'eau, l'éthanol dénaturé au toluène (2.5%) et contenant 3% d'eau et l'eau, selon les conditions expérimentales détaillées dans le tableau 1.

25

Tableau 1

Solvant	Quantité de l-modafinil (g)	Volume de solvant (ml)	Rendement %
Méthanol	8,37	≤ 50	63
Ethanol absolu	7,85	115	56
Ethanol absolu + 3% d'eau	5	70	54
Ethanol dénaturé au toluène+ 3% d'eau	5	70	56
Eau	5	≥ 400	88

Après refroidissement rapide par trempe dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, le milieu a été filtré puis séché à l'étuve à 35°C. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme I du l-énantiomère du modafinil.

5

b) L'énantiomère d du modafinil (555 g), traité dans les mêmes conditions expérimentales que l'exemple 1a dans un mélange d'éthanol dénaturé au toluène (2 L) et d'eau (0,1 L), cristallise sous la forme polymorphique I telle qu'identifiée par son spectre de diffraction X sur poudre avec un rendement de 91 %.

10

- Exemple 2 : Recristallisation dans l'acétone

a) 2 g de (-)-modafinil sont suspendues dans l'acétone (20 ml) dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un agitateur. Le mélange est chauffé au reflux. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn à environ 56°C jusqu'à dissolution complète du (-)-modafinil. La solution est alors refroidie lentement avec une vitesse de -0,5°C/mn jusqu'à 10°C sous agitation. Le mélange réactionnel est filtré, et le solide obtenu est séché pour conduire à la forme I du (-)-modafinil identifié par son spectre de Diffraction X. Rendement 62%.

20

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

- Exemple 3 : Recristallisation dans le méthanol

a) 1 g de (-)-modafinil est ajouté dans 7 ml de méthanol chauffé au reflux jusqu'à dissolution complète. Le mélange réactionnel est précipité en ajoutant 6 ml d'eau à 1°C. La suspension est maintenue sous agitation pendant 1 mn et ensuite filtrée sur un verre fritté (N° 3). Le solide isolé est séché pour conduire à la forme I du (-)-modafinil identifié par son spectre de Diffraction X. Rendement 55%.

30

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

- Exemple 4 : Recristallisation dans le méthanol (2^e exemple)

a) 2,5 g de (-)-modafinil sont ajoutés à 90 ml de méthanol chauffé au reflux jusqu'à dissolution complète du (-)-modafinil. La solution limpide est ajoutée à 200 ml d'eau à 1°C et laissée sans agitation pendant 10 mn. Le mélange
5 réactionnel est filtré, et le solide récupéré est séché pour conduire à la forme I du (-)-modafinil identifié par son spectre de Diffraction X. Rendement 78%.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

10

- Exemple 5 : Recristallisation dans le dioxanne 1-4

a) Dans un ballon de 50 mL, on introduit 20 mL de dioxanne 1-4 que l'on porte à reflux. 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est
15 refroidi après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min jusqu'à 20°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifiés comme étant de la forme I par son spectre de Diffraction X. Rendement 51%.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil
20 conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

- Exemple 6 : Recristallisation dans un mélange d'ortho, méta et para xylène

a) Dans un ballon de 250 mL, 180 mL d'un mélange d'ortho, méta et para xylène sont introduits et portés à reflux. 0,5 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin
25 d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min jusqu'à 15°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifiés comme étant de la forme I par son spectre de Diffraction X. Rendement 26%.

30

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

- Exemple 7 : Recristallisation dans l'acétate d'éthyle

a) Dans un ballon de 250 mL, on introduit 100 mL d'acétate d'éthyle que l'on porte à reflux; 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est
5 refroidi après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/mn jusqu'à 20°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifiés comme étant de la forme I par son spectre de Diffraction X. Rendement 66%.

b) le (+)-modafinil (3 g) a été solubilisé à reflux dans l'acétate d'éthyl (100
10 ml). Après refroidissement par trempe dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, le milieu a été filtré puis séché à l'étuve à 50°C et sous vide. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme I du (+)-modafinil.

15 • Exemple 8 : à partir d'autres formes polymorphiques

a) Les CRL40982 forme IV (0,5 g) et CRL40982 forme II (0,5 g) donnent la forme I par chauffage à 100°C.

De plus, la forme I pure du (-)-modafinil peut-être préparée par réempilage d'un mélange de (-)-modafinil forme I (0,5 g) et forme II (0,5 g) et forme III (0,5 g)
20 dans l'acétone (20 ml) pendant un temps suffisant pour obtenir une transformation complète (3 jours).

Dans les deux procédures, la forme I a été identifiée par son spectre de diffraction X obtenu sur poudre.

25 b) La mise en œuvre du (+)-modafinil (CRL 40983) dans les mêmes conditions conduit aux mêmes résultats.

- Exemple 9 : à partir du solvate d'acétonitrile

a) 1 g de solvate d'acétonitrile de (-)-modafinil chauffé à 100°C pendant 8
30 heures se transforme en un solide blanc identifié comme étant du (-)-modafinil forme I par son spectre de diffraction X sur poudre.

b) La mise en œuvre du (+)-modafinil (CRL 40983) dans les mêmes conditions conduit aux mêmes résultats.

• Exemple 10 : à partir du solvate de carbonate de monodiméthyle

- 5 a) 1 g de solvate carbonate de monodiméthyle de (-)-modafinil chauffé à 110°C pendant 16 heures se transforme en un solide blanc identifié comme étant du (-)-modafinil forme I par son spectre de diffraction X sur poudre.

- b) La mise en œuvre du (+)-modafinil (CRL 40983) dans les mêmes
10 conditions conduit aux mêmes résultats.

❖ EXEMPLES 11 À 12 : PRÉPARATION DE LA FORME II (CRL 40982
FORME II) DU (-)-MODAFINIL, (CRL 40983 FORME II)
DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT

15

• Exemple 11 par refroidissement rapide

- a) L'énantiomère I du modafinil a été solubilisé à reflux dans des solvants: l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le n-propanol et l'éthanol dénaturé au toluène (2,5%), selon les conditions expérimentales détaillées dans le tableau 2.

20

Tableau 2

Solvant	Quantité de l-modafinil (g)	Volume de solvant (ml)	Rendement %
Acétate d'éthyle	6,33	385	53
Isopropanol	8	110	69
n-propanol	7,85	65	70
Ethanol dénaturé au toluène (2,5 %)	5	80	54

- Après refroidissement par trempe dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, le milieu a été filtré puis séché à l'étuve à 35°C. Dans chaque
25 procédure expérimentale, le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme II (CRL40982 forme II) du l-énantiomère du modafinil.

b) L'énantiomère d du modafinil (3,02 g) a été solubilisé dans 100 ml d'isopropanol à reflux puis refroidit par trempé dans un bain d'eau et de glace pendant 30 minutes, filtré et séché sous vide à l'étuve à 50°C. Dans ces
5 conditions expérimentales, le (+)-modafinil a cristallisé sous la forme polymorphique II (CRL40983 forme II) identifiée par son spectre de diffraction X sur poudre.

- Exemple 12 : par refroidissement dans l'isopropanol

10 a) Dans un ballon de 250 mL, on introduit 100 mL d'isopropanol que l'on porte à reflux puis 3 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation, le mélange est agité à l'aide d'un barreau magnétique (300 Tr/min). Après solubilisation totale du (-)-modafinil, la solution est refroidie lentement jusqu'à
15 20°C avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme II (CRL40982 forme II) du l-énantiomère du modafinil. Rendement 42%.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil
20 conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

25 ❖ EXEMPLE 13 : PRÉPARATION DE LA FORME III (CRL 40982 FORME III) DU (-)-MODAFINIL, (CRL 40983 FORME III) DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT

- Exemple 13 : par refroidissement lent dans l'acétone

a) L'énantiomère l du modafinil (5 g) est solubilisé à reflux dans 90 ml d'acétone. Après refroidissement rapide par trempé dans un bain d'eau et de
30 glace pendant 30 minutes, le milieu est filtré puis séché à l'étuve à 35°C. Le produit cristallisé a été identifié par son spectre de diffraction X sur poudre comme étant le polymorphe de forme III du l-énantiomère du modafinil. Rendement 61%.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

5 ❖ EXEMPLES 14 À 16 : PRÉPARATION DE LA FORME IV (CRL 40982 FORME IV) DU (-)-MODAFINIL, (CRL 40983 FORME III) DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT

• Exemple 14 : Recristallisation dans le Chloroforme

a) Dans un ballon de 50 mL, on introduit 20 mL de Chloroforme que l'on porte à reflux. 1,5 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi lentement après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min jusqu'à 20°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté identifié comme étant du (-)-modafinil forme IV par son spectre de diffraction X sur poudre.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

20 • Exemple 15 : Recristallisation dans la méthyléthylcétone

a) Dans un ballon de 250 mL, on introduit 100 mL de méthyléthylcétone que l'on porte à reflux. 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation; l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi lentement après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de -0,5°C/min jusqu'à 20°C. Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifié comme étant du (-)-modafinil forme IV par son spectre de diffraction X sur poudre.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

30

• Exemple 16 : Recristallisation dans le tétrahydrofuranne

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 20 mL de tétrahydrofuranne que l'on porte à reflux. 1 g de (-)-modafinil sont ajoutés afin d'obtenir la saturation;

l'agitation est assurée par un barreau magnétique (300 Tr/min). L'ensemble est refroidi lentement après solubilisation totale du (-)-modafinil avec une rampe de refroidissement de $-0,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 10°C . Les cristaux obtenus sont filtrés sur verre fritté et identifié comme étant du (-)-modafinil forme IV par son spectre de diffraction X sur poudre.

❖ EXEMPLES 17 ET 17 BIS : PRÉPARATION DE LA FORME V
(CRL 40982 FORME V) DU (+)-MODAFINIL, DU (CRL 40983
FORME V) DU (+)-MODAFINIL RESPECTIVEMENT

10

- Mode opératoire pour les exemples 17 et 17 bis

Une solution méthanolique de l'énantiomère d du modafinil (150 mg/ml) est répartie en plaque de 96-puits puis le méthanol est évaporé sous vide léger avant d'ajouter 25 μL de solvants divers (concentration = $3,75 \text{ mg}/25 \mu\text{L}$ de solvant) à température ambiante. Les plaques multipuits sont en acier inoxydable (316 L) et chaque puits scellé contient un volume total de 50 μL . La plaque est chauffée, jusqu'à une température initiale de 60°C selon un gradient de température de $4,8^{\circ}\text{C}/\text{mn}$. Au bout de 30 minutes, la plaque est refroidie lentement ($-0,6^{\circ}\text{C}/\text{mn}$) ou rapidement ($-300^{\circ}\text{C}/\text{min}$) jusqu'à l'obtention d'une température finale de 3°C , puis est maintenue à cette température finale pendant un minimum de 1 heure ou un maximum de 48 heures. Le solvant est évaporé sous vide (atmosphère d'azote) et le produit cristallisé analysé.

- Exemple 17 : Recristallisation dans la 2-propanone

Le d-modafinil a cristallisé dans la 2-propanone selon les conditions opératoires ci-dessus, en procédant au refroidissement lent ($-0,6^{\circ}\text{C}/\text{mn}$) et en maintenant la température de 3°C pendant 1 heure. Les cristaux sont identifiés comme étant du (+)-modafinil forme V (CRL40983 forme V) par son spectre de diffraction X sur poudre.

30

- Exemple 17 bis : Recristallisation dans le tétrahydrofuranne (THF)

Le d-modafinil a cristallisé dans le THF selon les conditions opératoires ci-dessus, en procédant au refroidissement rapide ($-300^{\circ}\text{C}/\text{mn}$) et en maintenant la

température de 3°C pendant 1 heure. Les cristaux sont identifiés comme étant du (+)-modafinil forme V (CRL40983 forme V) par son spectre de diffraction X sur poudre.

5

❖ EXEMPLES 18 A 19 : PRÉPARATION DES SOLVATES DU (-)-MODAFINIL ET DU (+)-MODAFINIL

• Exemple 18 : Préparation du solvate de diméthylcarbonate du (-)-modafinil

10 a) 2 g de (-)-modafinil sont ajoutés à 20 ml de diméthylcarbonate et chauffés au reflux. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 mn jusqu'à la dissolution complète du (-)-modafinil. La solution est refroidie lentement (-0,5°C/mn) jusqu'à 10°C sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un verre fritté (N° 3). L'analyse du solvate de modafinil diméthylcarbonate
15 montre une masse d'environ 24 % en partant d'environ 50°C jusqu'à 110°C. La stœchiométrie du solvate de diméthylcarbonate est donc 1-1. Il s'agit donc d'un solvate vrai, identifié comme étant le solvate de diméthylcarbonate du (-)-modafinil par son spectre de diffraction X sur poudre. Rendement 88%.

20 b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

• Exemple 19 : Préparation du solvate d'acétonitrile du (-)-modafinil

a) Des cristaux de (-)-modafinil de forme polymorphique I sont suspendus
25 dans de l'acétonitrile pendant 3 jours à 20°C. Le solide récupéré est identifié comme un solvate d'acétonitrile par diffraction aux rayons X. Le solvate correspond à un solvate vrai de stœchiométrie : 1-1. identifié comme étant le solvate d'acétonitrile du (-)-modafinil par son spectre de diffraction X sur poudre. Rendement 92%.

30

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

• Exemple 20 : Préparation du solvate d'acide acétique

a) 75 mg de d ou de l-modafinil ont été mis en suspension dans l'acide acétique dans des réacteurs Minimax pour obtenir une concentration de 15 % (poids/volume). Le milieu de cristallisation, sous agitation constante est porté à
 5 une température initiale de 60°C or 80°C selon une gradient de température de 3°C/mn. Au bout de 30 minutes le milieu est refroidi lentement (- 0,6°C/mn) ou rapidement (- 300°C/mn) jusqu'à l'obtention d'une température finale de 3°C, puis est maintenue à cette température finale pendant un minimum de 1 heure ou un maximum de 48 heures. Dans ces conditions expérimentales, le solvate d'acide
 10 acétique a été obtenu et identifiée par son spectre de diffraction X sur poudre.

b) Les mêmes conditions expérimentales appliquées au (+)-modafinil conduisent à l'obtention d'un spectre de diffraction X identique.

15 • Exemple 21 : Préparation de la forme amorphe du (-) et du (+)-modafinil

Le solvate de (-) ou de (+) modafinil obtenu dans l'exemple 20 a été transformé en forme amorphe par chauffage à 120°C pendant 3 heures. Le spectre de diffraction X sur poudre obtenu est représenté à la figure 16.

20

❖ EXEMPLES 22 À 29 : RÉOLUTION DE L'ACIDE (±) MODAFINIQUE PAR CRISTALLISATION PRÉFÉRENTIELLE

25 Selon la méthode AS3PC dans l'éthanol

- Conditions liées aux équilibres
 - Solubilité dans l'éthanol du mélange racémique :

Température (°C)	10,0	20,0	30,0
Solubilité massique (%)	3,0	4,1	5,96

- 30
- Solubilité de l'antipode pur (+) = 1,99 % à 20°C ; rapport α = 2,06
 - Coordonnées du point L = Concentration : 5,96 % ; température : 30°C

- Evolution de T_{HOMO} avec l'excès énantiomérique = (mélange racémique / (solvant + mélange racémique)) = 5,96 % = constante

Excès énantiomérique	0	3,94	7,66	11,1
T_{HOMO} (°C)	$T_L = 30$	32,4	34,5	36,3

- Conditions liées à la cinétique

5 En ajustant T_B plus proche de T_L , environ 40 % de la récolte finale sous forme de fins cristaux peut être ainsi obtenue au début de l'expérience, il ne reste donc plus que 60 % de la masse finale attendue à produire. Cette opération est aisée à réaliser lorsque le rapport Z est suffisamment élevé (supérieur ou égal à 0.8 par pourcentage d'excès énantiomérique).

10 Dans le cas de l'acide modafinique, la cristallisation s'opère correctement.

$$Z = \left[\frac{d(T_{HOMO})}{de.e} \right]_{(\pm) \text{ constante}} = Z = \left[\frac{d(T_{HOMO})}{de.e} \right]_{T_L \text{ constante}} = \frac{5}{9}$$

Température $T_{B1} = 33,5^\circ\text{C}$ et $T_{B2} = 31,5^\circ\text{C}$.

Température $T_F = 17^\circ\text{C}$.

Loi de refroidissement = $T = f(t)$

15

Température (°C)	33,5	17	17
t (min)	0	60	T Filtration

Loi de refroidissement de type I

Température (°C)	31,5	17	17
t (min)	0	60	T Filtration

20

Loi de refroidissement de type II

Dans les deux cas de figure, à partir de T_{B1} ou de T_{B2} , la loi de refroidissement est un segment linéaire :

$$T_1 = 33,5 - 0,275 t \text{ (Type I)}$$

25 $T_2 = 31,5 - 0,24167 t \text{ (Type 2)}$

suivie d'un plateau à 17°C .

- Exemple 22 : Résolution de l'acide (±)-modafinique par la méthode AS3PC à l'échelle 35 cc dans l'éthanol

- Conditions initiales

Excès énantiomérique = 11%

5

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
38,38	2,43	0,3	Type 1

Durée du palier à T_{B1} ou à T_{B2} = 30 minutes.

Vitesse d'agitation = 200 tr/mn

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	0,61	(+) 90,7
2	0,65	(-) 89,4
3	0,68	(+) 90,5
4	0,64	(-) 90,6
5	0,65	(+) 88,8
6	0,72	(-) 91,5
7	0,71	(+) 92,8

10

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 0,66 g
- Pureté optique moyenne = 90,6 %

- Exemple 23 : Résolution de l'acide (±) modafinique par la méthode de l'AS3PC à l'échelle de 400 cc dans l'éthanol

15

- Conditions initiales

Excès énantiomérique initial = 11 %

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
511	32,42	3,99	Type I

Vitesse d'agitation = 200 tr/mn

• Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	8,41	(+) 89,4
2	8,69	(-) 90,7
3	8,57	(+) 89,8

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 8,55 g
- Pureté optique moyenne = 89,63%

5 • Exemple 24 : Résolution de l'acide (±) modafinique par la méthode de l'AS3PC à l'échelle de 2 litres dans l'éthanol

• Conditions initiales

Excès énantiomérique initial = 11,1 %

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
1874	118,4	14,84	Type I

10

• Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	32,1	(+) 89,1
2	32,3	(-) 90,3
3	32,5	(+) 91,2
4	32,9	(-) 89,7
5	33,1	(+) 90,3
6	32,7	(-) 90,7
7	32,9	(+) 90,6

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 32,6 g
- Pureté optique moyenne = 90,3 %

15

- Exemple 25 : Résolution de l'acide (\pm) modafinique par la méthode de l'AS3PC à l'échelle de 10 litres dans l'éthanol

- Conditions initiales

Excès énantiomérique initial = 11,7%

5

Masse de solvant	Masse (\pm) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
6481	408	51,32	Type I ou II

Vitesse d'agitation = 200 rpm durant tout le procédé avec un mobile d'agitation Impeller®

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)	Durée d'un cycle	Loi de refroidissement
1	(+) 121,9	90,5	103	I
2	(-) 121,1	92,2	104	I
3	(+) 137,6	91,3	83	II
4	(-) 134,7	90,8	84	II
5	(+) 135,1	90,6	83	II
6	(-) 134,5	91,2	82	II

10

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 130,8 g
- Pureté optique moyenne = 89,9 %

Selon la méthode AS3PC dans le 2-méthoxyéthanol

15

- Conditions liées aux équilibres
- Solubilité dans le 2-méthoxyéthanol du mélange racémique :

Température (°C)	10,0	20,0	30,0	40,0
Solubilité massique (%)	7,4	8	13,5	16

20

- Solubilité de l'antipode pur (+) = 4 % à 20°C ; rapport α = 2,53
- Coordonnées du point L = Concentration : 16 % ; température : 39,4 °C

- Evolution de T_{HOMO} avec l'excès énantiomérique = (mélange racémique / (solvant + mélange racémique)) = 16 % = constante

Excès énantiomérique	0	4%	6%	8%
T_{HOMO} (°C)	$T_L = 39$	44	46	48

5

- Exemple 26 : Résolution de l'acide (±)-modafinique dans le 2-méthoxyéthanol par la méthode AS3PC à l'échelle de 10 Litres

- Conditions initiales

Excès énantiomérique = 10%

10 Température initiale T_B : 41°CTempérature de filtration T_F : 30°C

Rampe de température linéaire de 41°C à 30°C en 1 heure

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)
8000g	1523	132

15

Vitesse d'agitation = 200 tr/mn

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	269.86	(+) 100
2	300	(-) 97
3	348.68	(+) 100
4	369.2	(-) 99.97
5	413.97	(+) 100
6	453.2	(-) 95.5
7	423.8	(+) 98
8	456	(-) 99.7
9	494.6	(+) 99.3
10	485.4	(-) 100
11	517	(+) 92

12	487.97	(-) 95.9
13	471.24	(+) 99.5

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 422,4 g
- Pureté optique moyenne = 98,2 %

5

Selon la méthode AS3PC dans le méthanol

- Conditions liées aux équilibres
- Solubilité dans le méthanol du mélange racémique :

Température (°C)	10,0	20,0	30,0	40,0
Solubilité massique (%)	7,4	9,7	13,9	25,7

10

- Solubilité de l'antipode pur (+) = 4,9 % à 20°C ; rapport $\alpha = 2,53$
- Coordonnées du point L = Concentration : 25,6 % ; température : 46,5°C

- Evolution de T_{HOMO} avec l'excès énantiomérique = (mélange racémique / (solvant + mélange racémique)) = 25,7 % = constante

15

Excès énantiomérique	0	4%	6%	8%	10%
T_{HOMO} (°C)	$T_L = 45$	50	52	53	54

- Exemple 27 : Résolution de l'acide (\pm)-modafinique par la méthode AS3PC à l'échelle de 2 Litres dans le méthanol

20

- Conditions expérimentales
- Excès énantiomérique = 10%
- Température initiale T_B : 46,5°C
- Température filtration T_F : 30°C

25

Rampe de température : linéaire de 39,4°C à 18°C pendant 1 heure.

Masse de solvant	Masse (\pm) (g)	Masse (+) (g)
1450g	501,5	55,7

Vitesse d'agitation = 230 tr/mn

• Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	107,1	(+) 99,7
2	90,9	(-) 78,2
3	137,1	(+) 72,7
4	125,5	(-) 84,1
5	95,9	(+) 94,0
6	91,6	(-) 88,6
7	87,0	(+) 85,7
8	92,2	(-) 88,1
9	107,0	(+) 104,2
10	130,6	(-) 120,7
11	159,9	(+) 111,0
12	123,3	(-) 113,8
13	133,0	(+) 130,3
14	143,0	(-) 134,7
15	139,2	(+) 128,5
16	159,4	(-) 127,5
17	114,0	(+) 111,5
18	123,4	(-) 120,9
19	180,6	(+) 99,3
20	114,2	(-) 110,9
21	123,1	(+) 120,6
22	118,4	(-) 115,0
23	140,1	(+) 135,9
24	186,2	(-) 118,6
25	157,1	(+) 106,8
26	121,2	(-) 102,2

27	126,5	(+) 122,5
28	106,6	(-) 99,0

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 108 g
- Pureté optique moyenne = 87,5 %

5

Selon la méthode SIPC dans l'éthanol

Conditions liées aux équilibres (voir méthode AS3PC)

- Exemple 28 : Résolution de l'acide (±) modafinique par la méthode SIPC à l'échelle de 2 litres avec ensemencement en fin de refroidissement dans l'éthanol

10

- Conditions initiales

Excès énantiomérique initial = 11,8 %

Température pour laquelle le mélange de départ est une solution homogène

15

 $T_D = 40^\circ\text{C}$.

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
1874	118,4	14,84	20 mn de 40°C à 17°C = température d'ensemencement

- Temps (palier) à T_F avant l'introduction des germes = 0 minute
- Masse des germes = 1%
- Temps de cristallisation = refroidissement le plus rapide possible par trempé

20

Vitesse d'agitation = 200 rpm tout au long du procédé avec un mobile d'agitation Impeller®.

25

- Résultats

N°	Masse d'antipode pur (g)	Pureté optique (%)
1	30,9	(+) 90,4
2	31,5	(-) 90,7

3	31,3	(+) 91,4
4	31,2	(-) 90,9
5	31,6	(+) 91,5

- Masse moyenne des cristaux d'antipode pur = 31,28 g
- Pureté optique moyenne = 91 %

- Exemple 29 : Résolution de l'acide (±)-modafinique par la méthode S3PC à l'échelle 2 litres avec ensemencement pendant le refroidissement dans l'éthanol

- Excès énantiomérique initial : 11,14 %

Masse de solvant	Masse (±) (g)	Masse (+) (g)	Loi de refroidissement
1874	118,4	14,84	20 mn de 40°C à 17°C

10

- Température d'ensemencement = 29°C
- Masse des germes = 1%
- Temps de cristallisation = refroidissement le plus rapide possible par trempé

- 15 Vitesse d'agitation = 200 rpm tout au long du procédé avec un mobile d'agitation Impeller®.

• Résultats

N°	Masse	Pureté optique (%) avant purification
1	25,2	(+) 84,5
2	24,9	(-) 85,6
3	25,6	(+) 84,6
4	25,2	(-) 85,3
5	24,9	(+) 85,8

20

- Masse moyenne des cristaux d'antipodes purs = 25,2 g
- Pureté optique moyenne = 85,2 %

❖ EXEMPLES 30 À 32 : CONVERSION DES ÉNANTIOMÈRES OPTIQUES
DE L'ACIDE MODAFINIQUE EN ESTER D'ALKYLE

5 Cette étape est illustrée par la mise en œuvre de l'acide (-)-modafinique.

Exemples 30 à 31 : Estérification de l'acide (-)-modafinique

• Exemple 30: en présence de diméthylsulfate

10 Dans un ballon de 10 litres, on charge 3,3 litres d'acétone, 0,6 litre d'eau, 349 g de Na_2CO_3 (3,29 moles), 451 g d'acide (-)-modafinique (1,64 moles) et on chauffe pour atteindre le reflux. On coule alors en une demi-heure 330 ml de diméthylsulfate (3,29 moles). On prolonge le reflux une heure et on laisse ensuite revenir à l'ambiante en 20 heures.

15 On coule alors le milieu sur 6,6 kg de glace. La cristallisation est immédiate et après 3 heures d'agitation additionnelle une filtration livre un précipité blanc qui est lavé dans 6 litres d'eau.

On réempâte ensuite ce produit avec 6 litres d'eau et on filtre à nouveau. Le précipité est séché sous vide à 35°C et on obtient ainsi 436,3 g d'ester méthylque (Rendement = 92,3 %).

20

• Exemple 31 : en présence de chloroformiate de méthyle

Dans 450 ml de méthanol, on introduit 100 g d'acide (-)-modafinique (0,36 mole) et 21,6 ml de triéthylamine (0,36 mole). Sur la solution obtenue après dissolution du sel, on coule progressivement 30 ml de chloroformiate de méthyl

25

La coulée se fait en 15 mn en passant de 28°C à 35°C (dégagement de CO_2). On laisse agiter 2 heures et on jette sur de la glace pilée + eau (500 g / 500 ml).

30 L'ester cristallise ; après filtration et séchage, on obtient 94,5 g d'ester. (Rendement = 90,1 %).

- Exemple 32 : Ammonolyse de l'ester d'alkyle de l'acide modafinique optiquement actif

Dans un réacteur double enveloppe de 4 litres, on charge 1,63 litre de méthanol dénaturé au toluène, 0,1 litre d'eau et 425,1 g d'ester méthylque (1,474 moles).

On amène la température à 30°C et on commence le barbotage d'ammoniac en régulant à cette température. Cette opération dure 1h45 et la masse d'ammoniac introduite est de 200 g. On maintient l'agitation pendant 21h30, puis on refroidit en plaçant la consigne à 0°C.

Le milieu est alors filtré sur verre fritté N°3 et on obtient 57,2 g de premier jet et un filtrat que l'on évapore à sec. Le résidu est repris par 1,2 litre d'éthanol dénaturé au toluène et après filtration on obtient un deuxième jet de 308,6 g.

Première cristallisation :

Les deux jets sont joints et recristallisés dans 1,83 litre d'éthanol dénaturé au toluène. Une filtration à chaud livre un filtrat qui, par refroidissement, donne un produit que l'on filtre et sèche sous vide à 30°C. On obtient 162,2 g de produit blanc.

Deuxième cristallisation :

On mélange ces 162,2 g avec 810 ml d'éthanol dénaturé toluène et on chauffe à reflux pour avoir une dissolution complète. On laisse ensuite cristalliser en glaçant puis on filtre sur verre fritté N°4 et on sèche sous vide à 30°C. On obtient 147,3 g de (-)-modafinil (CRL 40982).

Rendement = 36,6 %.

Caractéristiques :

Pouvoir rotatoire = - 18,6 (Solution à 4,9 % dans le méthanol)

Point de fusion = 163°C.

❖ EXEMPLES 33 À 34 : STRUCTURES CRISTALLINES

• Exemple 33 : Structure de l'acide modafinique

Des cristaux du modafinil ont été obtenus dans l'acétone. Cette phase a les
5 caractéristiques suivantes :

- Hexagonal $P3_1$ ou $P3_2$ suivant l'énantiomère, le modafinil est donc un conglomérat ;
- $a = 9,55$, $b = 9,55$, $c = 13,14$ Å
- $\alpha = 90.000$, $\beta = 90.000$, $\gamma = 120.000^\circ$

10 Les intensités diffractées ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique SMART APEX (Brucker) à 20°C.

La structure a été résolue avec la suite de logiciels Saintplus, Sadabs, Shelxs.

Il est à souligner le caractère inusuel de ce groupe d'espace pour les
15 molécules chirales organiques.

Dans la maille cristalline, le motif se répète trois fois, soit encore $Z = 1$. Ces molécules sont reliées entre elles par des liaisons hydrogène, via les fonctions acide et sulfoxide. On peut remarquer que les interactions les plus fortes (les liaisons hydrogène) s'enroulent autour de l'axe hélicoïdal ternaire suivant la
20 direction cristallographique z .

• Exemple 34 : Structure du (-) et (+)-modafinil forme I

La structure cristalline du (+) modafinil de forme I, identifiée comme identique à celle du (-) modafinil forme I, a été déterminée. Elle possède les
25 caractéristiques suivantes :

- Système cristallin = monoclinique ;
- Groupe d'espace = $P2_1$
- $a = 5.6938$, $b = 26.5024$, $c = 9.3346$ Å
- $\beta = 105.970^\circ$

30 Les intensités diffractées ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique SMART APEX (Brucker) à 20°C.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de formes cristallines des énantiomères optiques du modafinil, comprenant les étapes suivantes :
 - i) dissoudre l'un des énantiomères optiques du modafinil dans un solvant
5 autre que l'éthanol ;
 - ii) cristalliser l'énantiomère du modafinil ;
 - iii) récupérer la forme cristalline de l'énantiomère du modafinil ainsi obtenue.
- 10 2. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'énantiomère du modafinil est l'énantiomère lévogyre.
3. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'énantiomère du modafinil est l'énantiomère dextrogyre.
- 15 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la forme cristalline obtenue est une forme polymorphique.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la
20 cristallisation est réalisée dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques.
6. Procédé de préparation selon la revendication 5, dans lequel la cristallisation est réalisée par précipitation, éventuellement en présence de germes de cristaux de la forme cristalline désirée.
- 25 7. Procédé de préparation selon la revendication 5, dans lequel la cristallisation consiste en un refroidissement de la solution obtenue à l'étape i).
8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le refroidissement est lent.
- 30 9. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le refroidissement est rapide.

10. Procédé selon les revendications 4 et 8, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi l'acétone, le dioxanne 1-4, l'acétate d'éthyle, l'ortho, méta ou paraxylène, ou un mélange d'ortho, méta et/ou paraxylène, la forme polymorphique ainsi obtenue étant alors désignée Forme I.

5

11. Procédé selon les revendications 4 et 9, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi le méthanol, l'eau ou les mélanges alcools/eau, la forme cristalline alors obtenue étant désignée Forme I.

10 12. Procédé selon les revendications 4 et 9, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'isopropanol, le n-propanol, l'acétate d'éthyle ou de l'éthanol dénaturé au toluène, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme II.

15 13. Procédé selon les revendications 4 et 8, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'isopropanol, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme II.

14. Procédé selon les revendications 4 et 9, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est l'acétone, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme III.

15. Procédé selon les revendications 4 et 8, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est choisi parmi le tétrahydrofuranne, le chloroforme, la méthyléthylcétone, la forme polymorphique ainsi obtenue étant désignée Forme IV.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la forme cristalline obtenue est un solvate.

30

17. Procédé selon les revendications 8 et 16, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape i) est le diméthylcarbonate, le solvate ainsi obtenu étant désigné solvate de diméthylcarbonate.

18. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre ou dextrogyre du modafinil désignée Forme II, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 8,54 ;
5 7,57 ; 7,44 ; 4,56 ; 3,78 ; 3,71 (Å).

19. Forme polymorphique selon la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 11,33 ; 8,54 ; 7,57 ; 7,44 ; 5,67 ; 5,33 ; 4,83 ; 4,59 ; 4,56 ; 4,45 ;
10 4,05 ; 3,88 ; 3,78 ; 3,71 ; 3,34 ; 2,83 ; 2,53 (Å).

20. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre ou dextrogyre du modafinil désignée Forme III, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 12,28 ;
15 8,54 ; 5,01 ; 4,10 ; 3,97 ; 3,20 (Å).

21. Forme polymorphique selon la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 13,40 ; 12,28 ; 8,54 ; 7,32 ; 6,17 ; 5,11 ; 5,01 ; 4,65 ; 4,60 ; 4,48 ;
20 4,44 ; 4,27 ; 4,19 ; 4,10 ; 4,02 ; 3,97 ; 3,83 ; 3,66 ; 3,54 ; 3,42 ; 3,20 ; 2,91 ; 2,58 (Å).

22. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre ou dextrogyre du modafinil désignée Forme IV, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 12,38 ;
25 8,58 ; 7,34 ; 5,00 ; 4,09 (Å).

23. Forme polymorphique selon la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 13,88 ; 12,38 ; 10,27 ; 8,58 ; 7,34 ; 6,16 ; 5,660 ; 5,120 ; 5,00 ; 4,64 ;
30 4,48 ; 4,26 ; 4,18 ; 4,09 ; 3,82 ; 3,66 ; 3,53 ; 3,42 ; 3,28 ; 3,20 (Å).

24. Forme polymorphique de l'énantiomère lévogyre ou dextrogyre du modafinil, caractérisée en ce qu'elle produit un spectre de diffraction X

comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires 9,63 ; 5,23 ; 5,03 ; 4,74 ; 4,66 ; 4,22 ; 4,10 ; 3,77 (Å).

25. Solvate de diméthylcarbonate de l'énantiomère lévogyre ou dextrogyre du
5 modafinil, caractérisé en ce qu'il produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 12,31 ; 9,69 ; 9,09 ; 8,54 ; 7,27 ; 6,21 ; 5,45 ; 5,10 ; 5,00 ; 4,83 ; 4,63 ; 4,46 ; 4,22 ; 4,13 ; 4,09 ; 3,78 ; 3,62 ; 3,53 ; 3,42 ; 3,32 ; 3,24 ; 3,21 ; 3,10 (Å).

10 26. Procédé de conversion d'une première forme cristalline d'un des énantiomères du modafinil en une deuxième forme cristalline dudit énantiomère, distincte de la première, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- i) suspendre ladite première forme cristalline dudit énantiomère du modafinil dans un solvant adapté ; et
- 15 ii) récupérer ladite deuxième forme cristalline obtenue.

27. Procédé selon la revendication 26, dans lequel l'énantiomère mis en œuvre est le (-)-modafinil.

20 28. Procédé selon la revendication 27, dans lequel la première forme cristalline est la forme I.

29. Procédé selon la revendication 28, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape ii) est l'acétonitrile, ce par quoi on obtient un solvate d'acétonitrile.

25

30. Solvate d'acétonitrile de l'énantiomère (-)-modafinil ou (+)-modafinil, caractérisé en ce qu'il produit un spectre de diffraction X comprenant des raies d'intensité aux distances réticulaires : 16,17 ; 14,14 ; 12,32 ; 10,66 ; 9,79 ; 9,29 ; 8,54 ; 8,15 ; 7,80 ; 7,09 ; 6,31 ; 5,83 ; 5,62 ; 5,41 ; 5,10 ; 4,90 ; 4,66 ; 4,58 ;
30 4,46 ; 4,33 ; 4,20 ; 4,02 ; 3,92 ; 3,835 ; 3,72 ; 3,60 ; 3,57 ; 3,45 ; 3,33 ; 3,24 ; 3,19 ; 3,09 ; 3,03.

31. Procédé de préparation du modafinil optiquement actif à partir de l'acide modafinique, comprenant les étapes suivantes :

- i) réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique et récupérer au moins un des énantiomères ;
 - ii) mettre en contact l'un des deux énantiomères obtenus avec un haloformiate d'alkyle inférieur en présence d'alcool et d'une base organique ;
 - iii) récupérer le produit obtenu ;
 - iv) convertir l'ester obtenu en amide ;
 - v) récupérer le produit obtenu à l'étape iv).
32. Procédé selon la revendication 31, dans lequel l'haloformiate est un chloroformiate d'alkyle inférieur.
33. Procédé selon la revendication 32, dans lequel le chloroformiate d'alkyle inférieur est le chloroformiate de méthyle.
34. Procédé selon l'une quelconque des revendications 31 à 33, dans lequel la base mise en œuvre à l'étape ii) est choisi parmi la triéthylamine, la diisopropylamine, la diéthyl-méthylamine, DBU.
35. Procédé selon l'une quelconque des revendications 31 à 34, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape ii) est un alcool aliphatique inférieur, de préférence le méthanol.
36. Procédé selon l'une quelconque des revendications 31 à 35, dans lequel le solvant mis en œuvre à l'étape iv) est un alcool aliphatique inférieur, de préférence le méthanol.
37. Procédé selon l'une quelconque des revendications 31 à 36, dans lequel le dédoublement des énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique à l'étape i) est réalisé selon un procédé de cristallisation préférentielle.
38. Procédé selon la revendication 37, dans lequel le procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique ou des

sels de celui-ci est un procédé ensemencé, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- 5 a) homogénéiser à une température T_D un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température T_D , se trouve dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- 10 b) refroidir rapidement la solution préparée à l'étape a) initialement à la température T_D jusqu'à la température T_F ;
- c) ensemencer la solution de l'étape b) en cours ou à la fin du refroidissement (T_F) en germes très purs du premier énantiomère ;
- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- 15 e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat, et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température T_D , de sorte que le point figuratif E' soit symétrique de E par rapport au plan de mélange racémique du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point E' se situant
- 20 dans le domaine monophasé de la solution diluée ;
- f) refroidir rapidement la solution obtenue à l'étape e) initialement à la température T_D , jusqu'à la température T_F ;
- g) ensemencer la solution obtenue à l'étape f) en germes très purs du second énantiomère ;
- 25 h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape h) le mélange racémique sous forme de conglomerat de cristaux et homogénéiser le nouvel ensemble en chauffant à une température T_D pour obtenir une composition
- 30 identique à celle de l'ensemble du point figuratif E initial ;
- j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f), h) et j) pour obtenir successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

39. Procédé selon la revendication 37, dans lequel le procédé de dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique ou des sels de celui-ci par cristallisation préférentielle est un procédé auto-ensemencé AS3PC, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- 5 a) réaliser un ensemble composé du mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat, du premier énantiomère de l'acide modafinique et de solvant, dont le point figuratif E, défini par les variables concentration et température T_B , se situe dans le domaine biphasé de l'énantiomère en excès, et est en équilibre avec sa solution saturée ;
- 10 b) appliquer une loi de programmation du refroidissement de la température au mélange biphasé préparé à l'étape a), ladite loi de programmation étant telle que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation qui privilégie la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux, tout en interdisant la nucléation spontanée du second énantiomère présent dans
15 la solution ;
- c) adapter pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape b) une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit à tout moment suffisamment lente pour
20 favoriser une croissance du premier énantiomère en évitant de générer des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée et suffisamment rapide pour réaliser une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du premier énantiomère ;
- d) récolter les cristaux du premier énantiomère ;
- 25 e) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte réalisée à l'étape d) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomérat, et porter le nouvel ensemble à un palier de température T_B pendant la durée nécessaire à l'obtention de l'équilibre thermodynamique, de sorte que le point figuratif E' soit symétrique de E par rapport au plan des mélanges
30 racémiques du système solvant, antipode (-), antipode (+), ledit point E' se situant dans le domaine biphasé du second énantiomère en excès et en équilibre avec sa solution saturée ;

- 5 f) appliquer la même loi de programmation du refroidissement qu'à l'étape b) au mélange biphasé préparé à l'étape e) contenant le second énantiomère, de sorte que les liqueurs-mères gardent une faible sursaturation pendant la cristallisation afin de privilégier la croissance de l'énantiomère présent sous forme de cristaux tout en interdisant la nucléation spontanée du premier énantiomère présent dans la solution ;
- 10 g) adapter, pendant toute la durée de la croissance cristalline de l'étape f), une vitesse d'agitation légèrement croissante en fonction du temps, de façon à ce que celle-ci soit, à tout moment, suffisamment lente pour favoriser la croissance du second énantiomère en évitant de générer des forces de striction trop importantes provoquant une nucléation non maîtrisée, et suffisamment rapide pour obtenir une suspension homogène et un renouvellement rapide de la liqueur-mère autour de chaque cristallite du second énantiomère ;
- 15 h) récolter les cristaux du second énantiomère ;
- i) additionner aux liqueurs-mères résultant de la récolte cristalline réalisée à l'étape g) le mélange racémique de cristaux sous forme de conglomerat pour obtenir un ensemble dont la composition est identique à celle de l'ensemble E initial ;
- 20 j) répéter les étapes a), b), c), d), e), f) g), h) et i) pour obtenir successivement le premier puis le second des deux énantiomères.

40. Procédé selon la revendication 39, caractérisé en ce qu'à l'étape a) le choix du ou des solvants et de la gamme de température de travail sont définis de façon à avoir simultanément :

- 25
- des antipodes qui réalisent un conglomerat et dont l'éventuel racémate est métastable dans la gamme de température de travail ;
 - des liqueurs suffisamment concentrées mais de faible viscosité et de faible tension de vapeur ;
 - 30 - une absence de solvolysse et de racémisation ;
 - une stabilité des solvates si ceux-ci sont présents à l'équilibre et s'il s'agit d'énantiomères dédoublables.

41. Procédé selon l'une quelconque des revendications 39 à 40, caractérisé en ce qu'aux étapes (a) et (e) la température T_B est supérieure à la température T_L d'homogénéisation de la quantité de mélange racémique contenue dans la suspension initiale, et en ce que, à partir de la courbe de variation de T_{HOMO} en fonction de l'excès énantiomérique et pour une concentration constante en mélange racémique X_L , ladite température T_B est définie de façon à ce que la masse de fins cristaux du premier énantiomère des étapes (a) et (i) et du second énantiomère de l'étape (e), en équilibre avec leur solution saturée, représente au maximum 50% et de préférence entre environ 25% et 40% de la récolte attendue.

42. Procédé selon l'une quelconque des revendications 39 à 41, caractérisé en ce qu'aux étapes (b) et (f) la loi de programmation du refroidissement de la température T_B à T_F adaptée au montage expérimental est définie de façon :

- à obtenir une faible sursaturation pendant toute la durée de la cristallisation de l'énantiomère présent sous forme de cristaux au début de chaque cycle, cette faible sursaturation provoquant une croissance et une nucléation secondaires douces ;
- à atteindre à T_F le maximum de sursaturation de l'autre énantiomère sans nucléation primaire ;
- à obtenir une récolte en cristaux aux étapes (d) et (h) qui, après addition de mélange racémique et compensation aux étapes (e) et (i), permet la cyclicité des opérations.

43. Procédé selon la revendication 42, caractérisé en ce que la loi de programmation du refroidissement est déterminée pour sa partie de T_L à T_F par refroidissement de la solution de concentration X_L de $T_L + 1^\circ\text{C}$ à T_F , T_F étant inférieur à $T_L - (T_{HOMO} - T_L)$, afin d'obtenir une solution saturée stable sans nucléation primaire tout en permettant une récolte double de l'excès énantiomérique initial, et en ce que ladite loi de programmation du refroidissement est déterminée pour sa partie de T_B à T_L par extrapolation de cette même loi déterminée de $T_L + 1^\circ\text{C}$ à T_F .

44. Procédé selon l'une quelconque des revendications 39 à 43, caractérisé en ce qu'aux étapes (b) et (f) la thermicité accompagnant le dépôt du premier énantiomère et du second énantiomère est intégrée dans la loi de programmation du refroidissement.

5

45. Procédé selon l'une quelconque des revendications 39 à 44, caractérisé en ce qu'aux étapes (e) et (i) on effectue des compensations en solvant.

46. Procédé selon l'une quelconque des revendications 39 à 45, caractérisé en ce qu'aux étapes (a), (e) et (i) les fins cristaux du mélange racémique sous forme de conglomerat, qui sont ajoutés, ont subi, avant d'être introduits, un traitement préalable accélérant l'étape de dissolution, tel qu'un broyage et un tamisage, un traitement par des ondes ultra-sonores, une lyophilisation partielle.

47. Procédé selon l'une quelconque des revendications 39 à 46, caractérisé en ce qu'aux étapes (a), (e) et (i), on élève la vitesse d'agitation.

48. Procédé selon l'une quelconque des revendications 38 ou 39 à 47, dans lequel le solvant mis en oeuvre à l'étape a) est l'éthanol, le 2-méthoxyéthanol ou le méthanol.

49. Procédé selon la revendication 48, dans lequel la température T_F est comprise entre 0 et 40°C.

50. Procédé selon l'une quelconque des revendications 48 ou 49, dans lequel la concentration du mélange racémique à l'étape a) est comprise entre 2 et 50 % massique.

51. Procédé selon l'une quelconque des revendications 48 à 50, dans lequel l'excès énantiomérique à l'étape a) est compris entre 1 et 50 % massique.

52. Procédé selon la revendication 51, dans lequel la température T_B est comprise entre 25°C et 50°C.

53. Procédé selon l'une quelconque des revendications 48 à 52, dans lequel la durée du palier de température T_B est comprise entre 15 et 60 mn.

54. Procédé de préparation d'un des énantiomères du modafinil comprenant
5 les étapes suivantes :

- a) réaliser un dédoublement des deux énantiomères optiques de l'acide (\pm) modafinique ou des sels de celui-ci selon un procédé de cristallisation préférentielle, tel que défini dans les revendications 35 à 53 ;
- 10 b) convertir ledit énantiomère en amide ;
- c) récupérer l'énantiomère du modafinil obtenu.

55. Procédé selon la revendication 54, dans lequel l'étape b) est réalisée en deux temps :

- 15 b1) convertir ledit énantiomère en ester d'alkyle inférieur ;
- b2) convertir le produit obtenu à l'étape b1) en amide.

56. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil, désignée forme (II), éventuellement en
20 association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

57. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil, désignée forme (III), éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

25

58. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil, désignée forme (IV), éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

30 59. Composition pharmaceutique comprenant la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil, désignée forme (V), éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

60. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil désignée forme II pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer
5 traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu
10 cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le
15 décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

61. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil désignée forme III pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer
20 traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu
25 cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le
30 décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le

modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

62. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil désignée forme IV pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions cognitives à faibles doses.

63. Utilisation de la forme polymorphique du (-)-modafinil ou du (+)-modafinil désignée forme V pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une affection choisie parmi l'hypersomnie, dont notamment l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie chez les patients atteints d'un cancer traités par des analgésiques morphiniques pour soulager la douleur ; les apnées du sommeil, la somnolence excessive associée à une maladie, les apnées du sommeil obstructives, la narcolepsie ; les somnolences, les somnolences excessives, les somnolences excessives liées à la narcolepsie ; les troubles du système nerveux central tels que la maladie de Parkinson ; la protection du tissu cérébral vis-à-vis de l'ischémie, les troubles de la vigilance, dont notamment les troubles de la vigilance liés à la maladie de Steinert, les troubles de l'attention, par exemple liés à l'hyperactivité (ADHD) ; l'état de fatigue, en particulier celui lié

à des scléroses multiples et autres maladies dégénératives ; la dépression, l'état dépressif lié au faible ensoleillement, la schizophrénie, le travail par roulement, le décalage horaire ; les troubles du comportement alimentaire, dans lequel le modafinil agit en tant que stimulateur d'appétit, la stimulation des fonctions
5 cognitives à faibles doses.

1/16

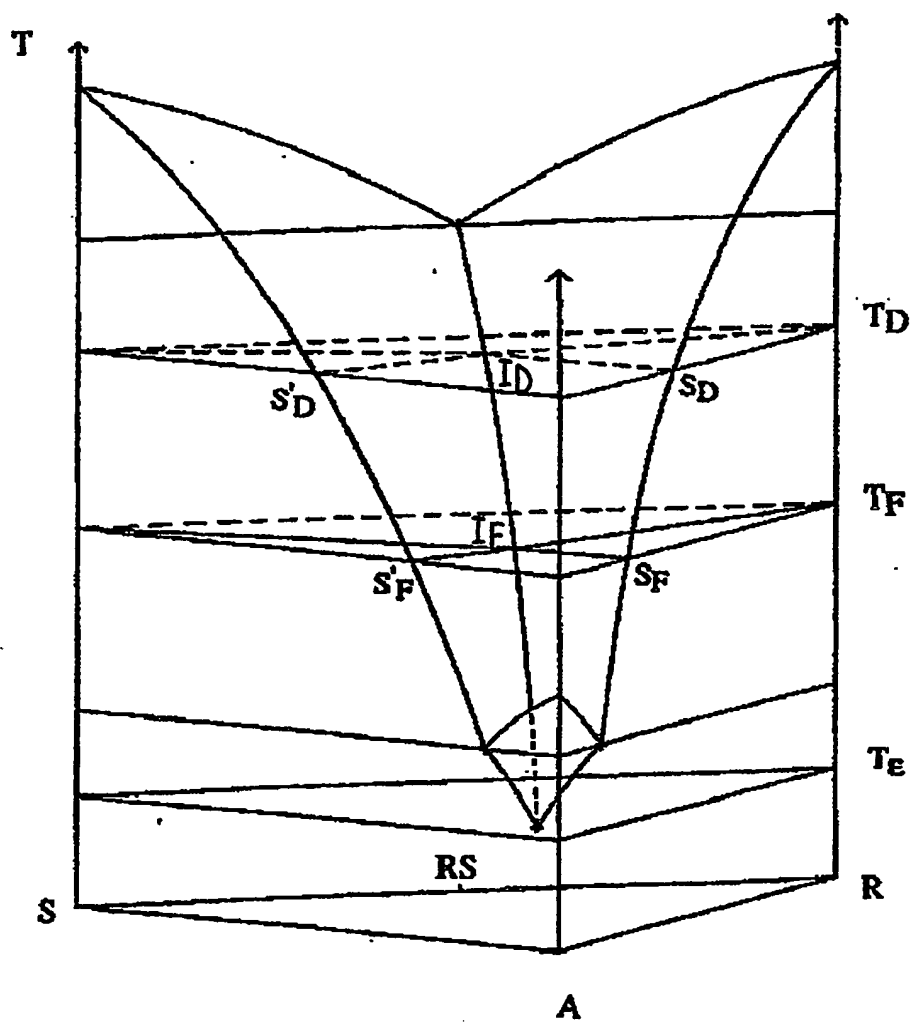
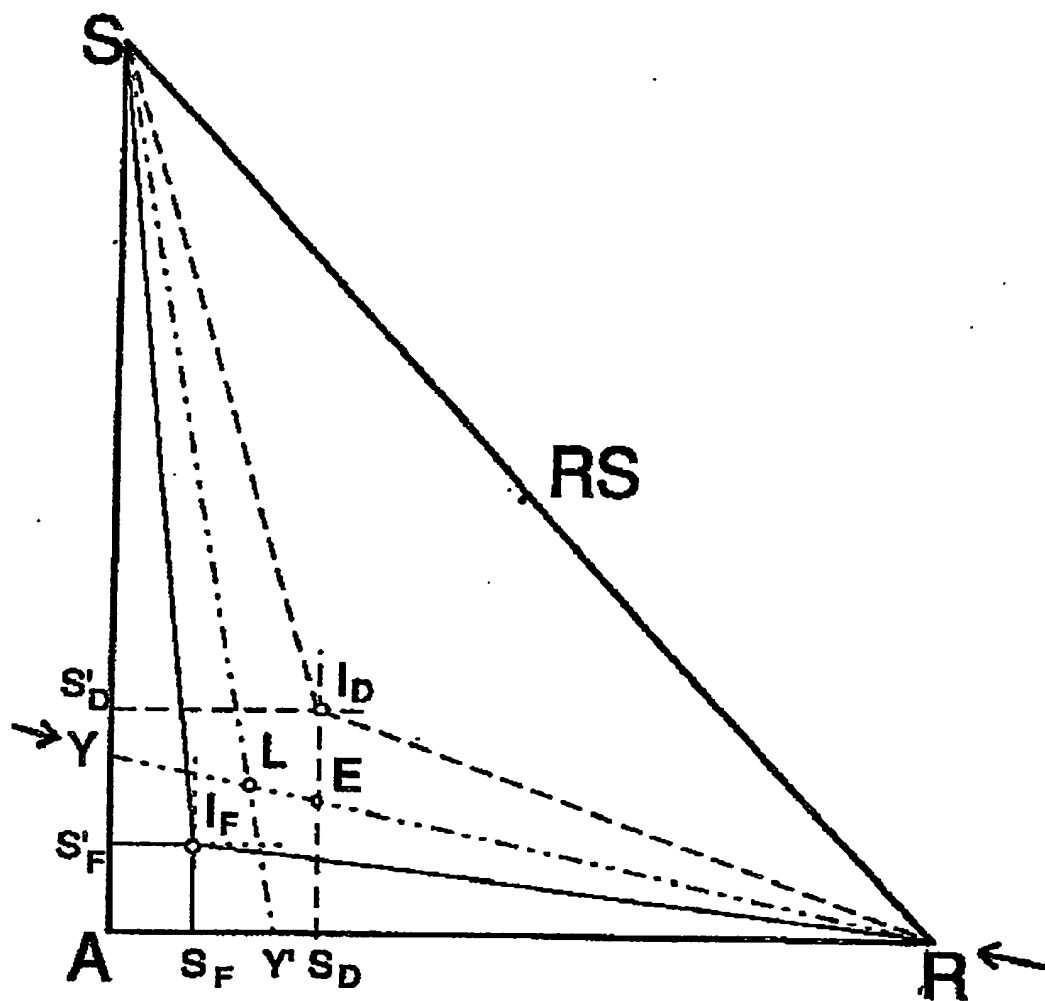


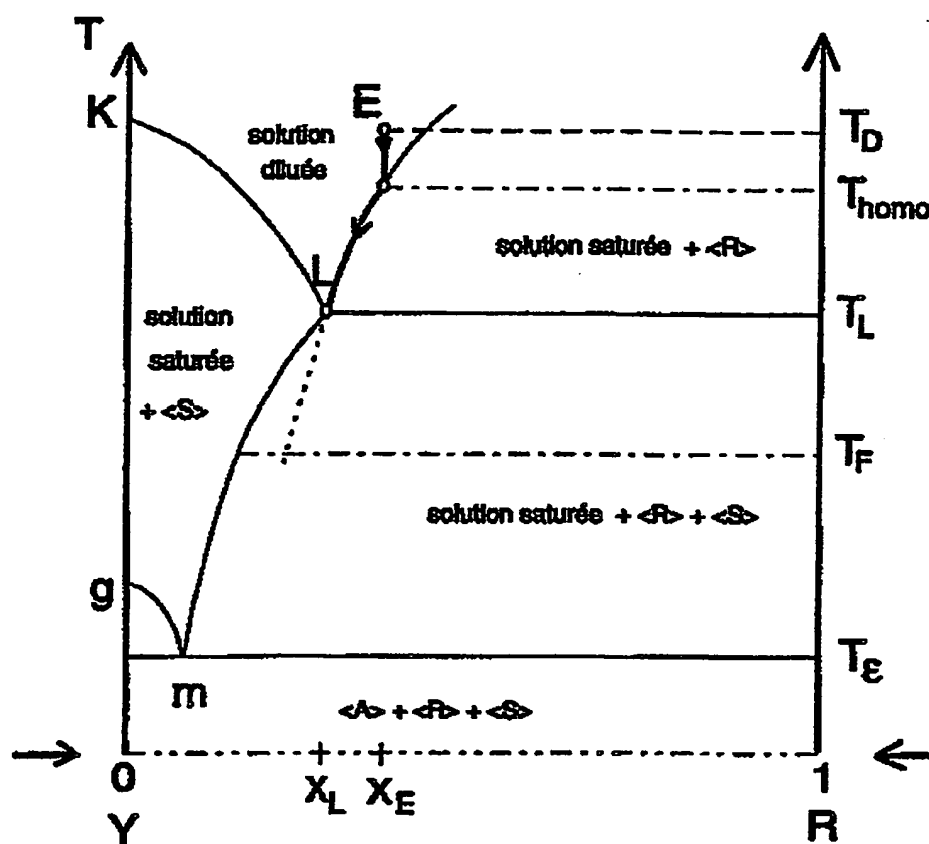
FIG.1



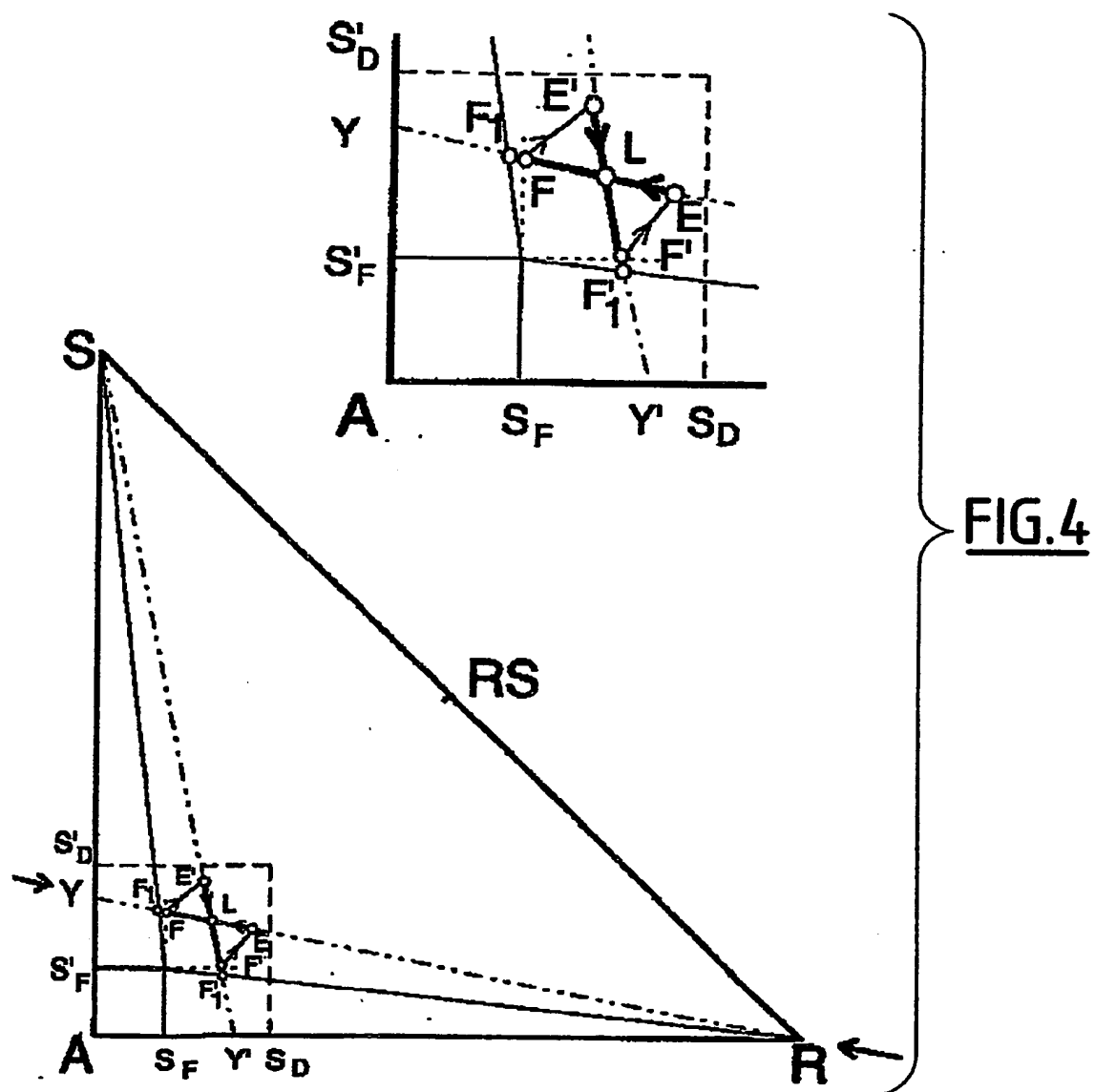
LEGENDE : ————— Equilibre à T_F
 - - - - - Equilibre à T_D
 - - - - - Coupe isoplèthe RY

FIG.2

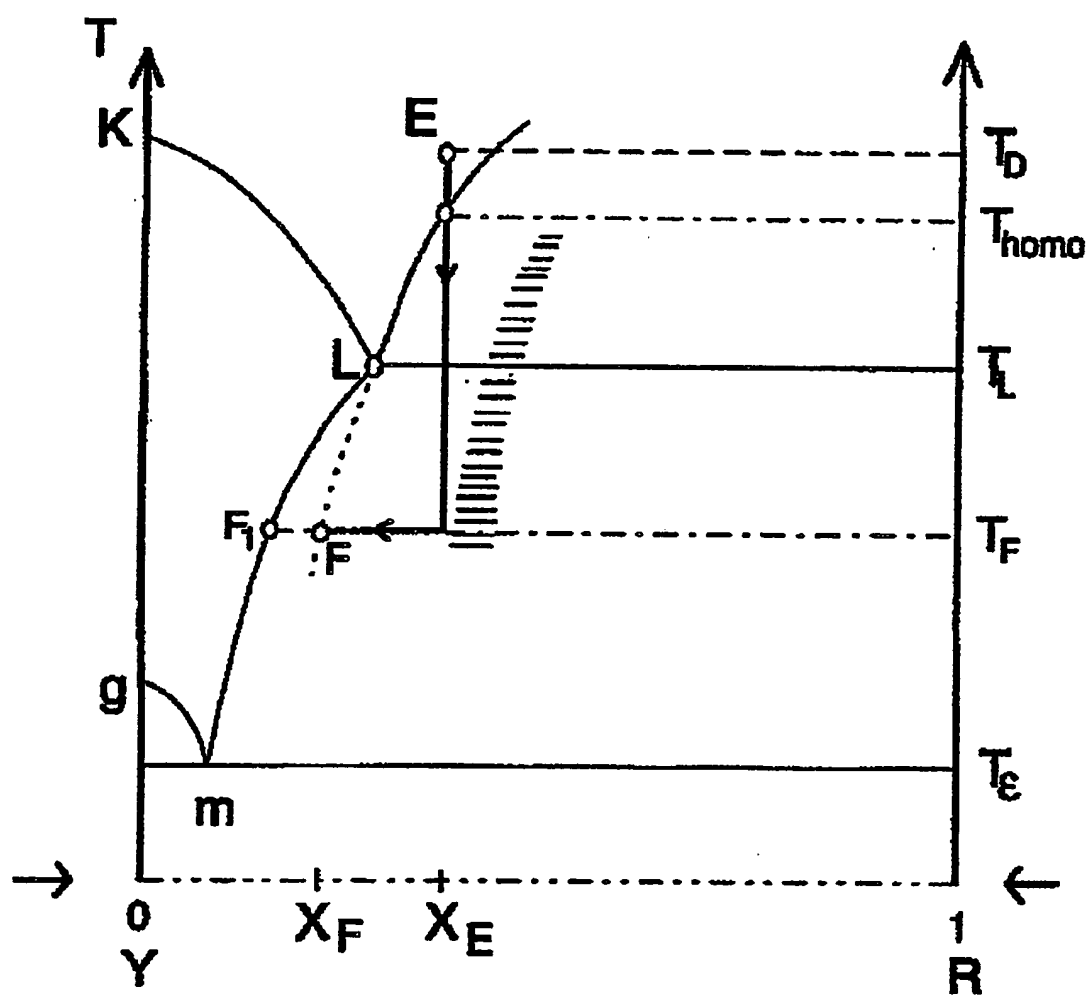
3/16

FIG.3

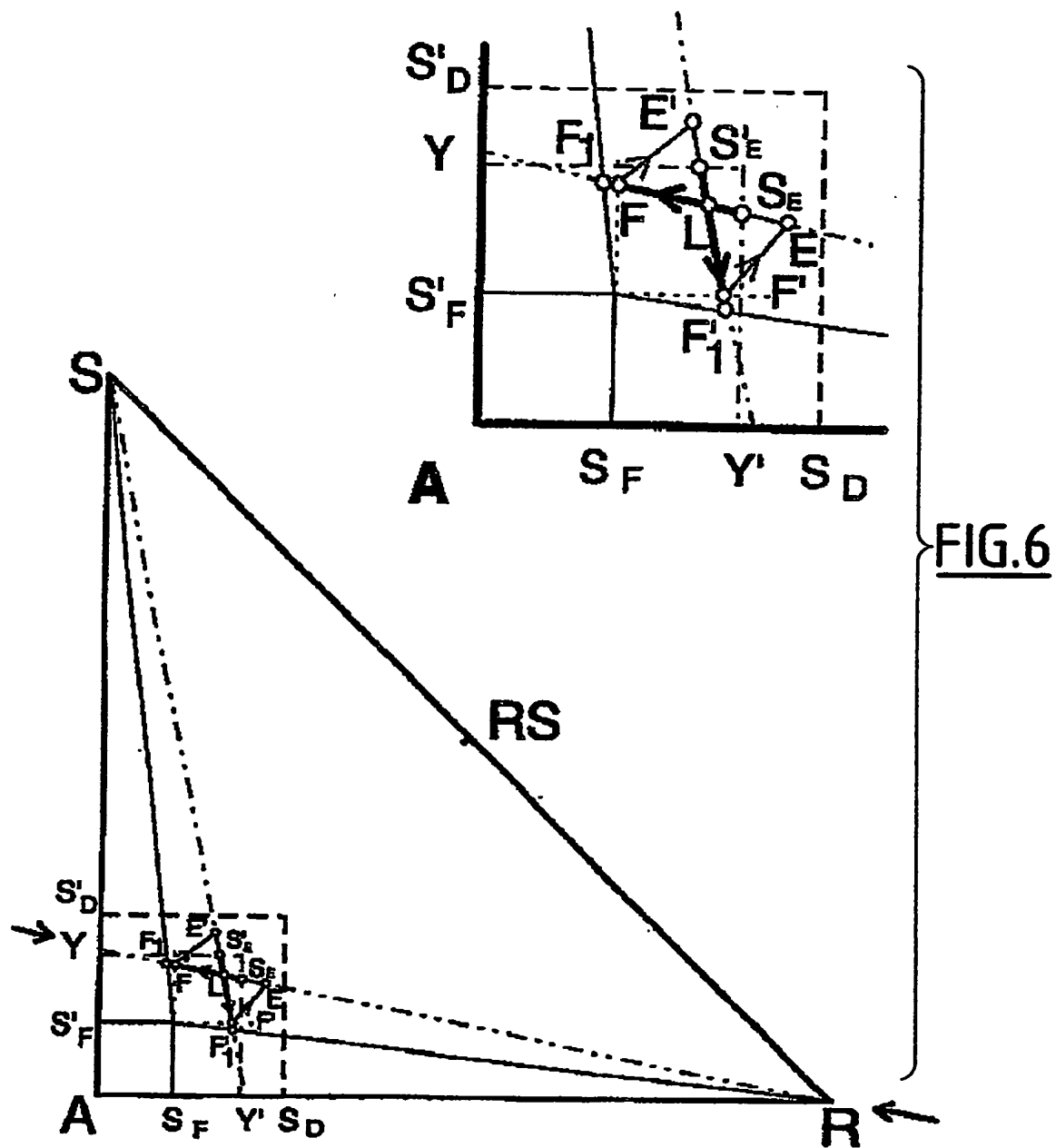
4/16



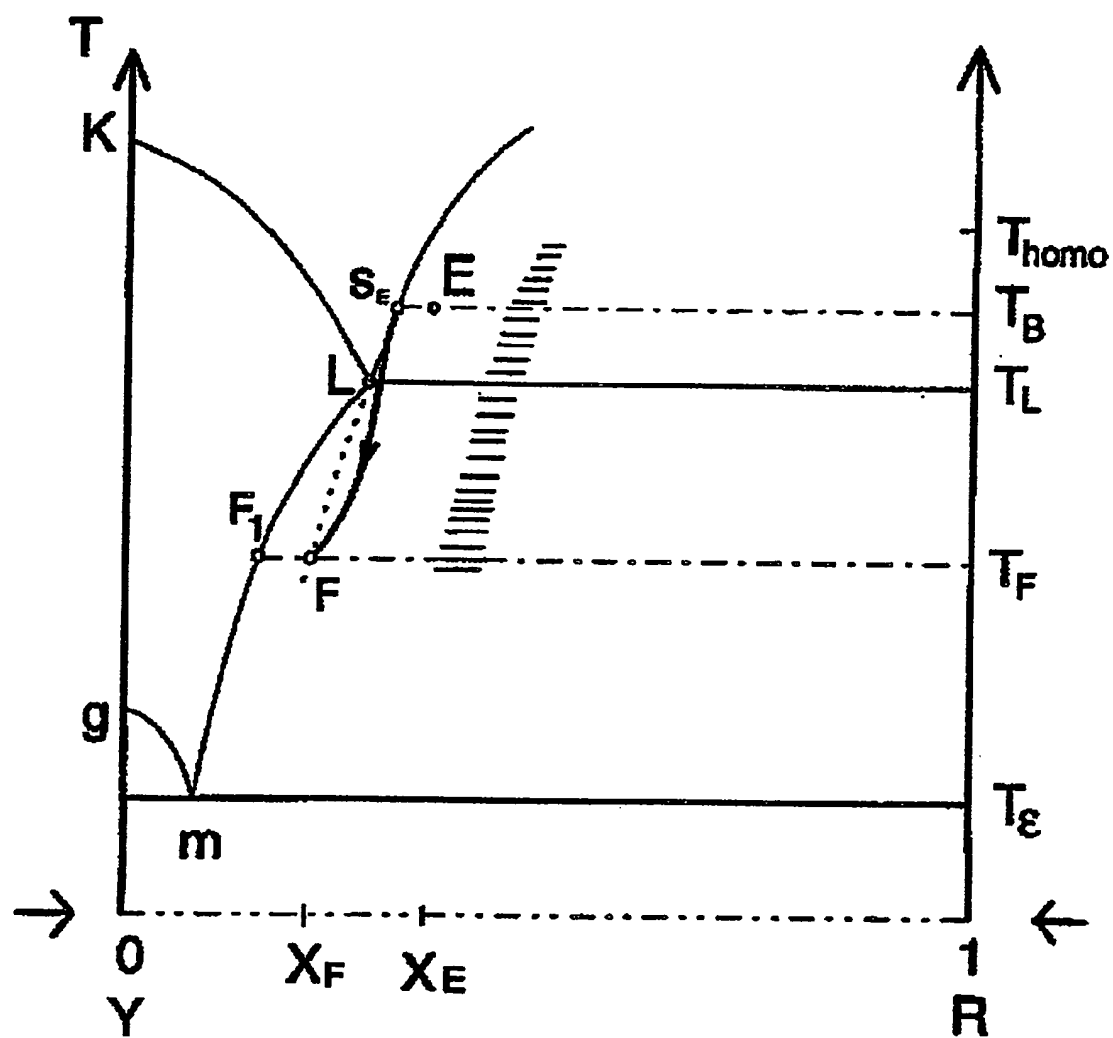
5/16

FIG.5

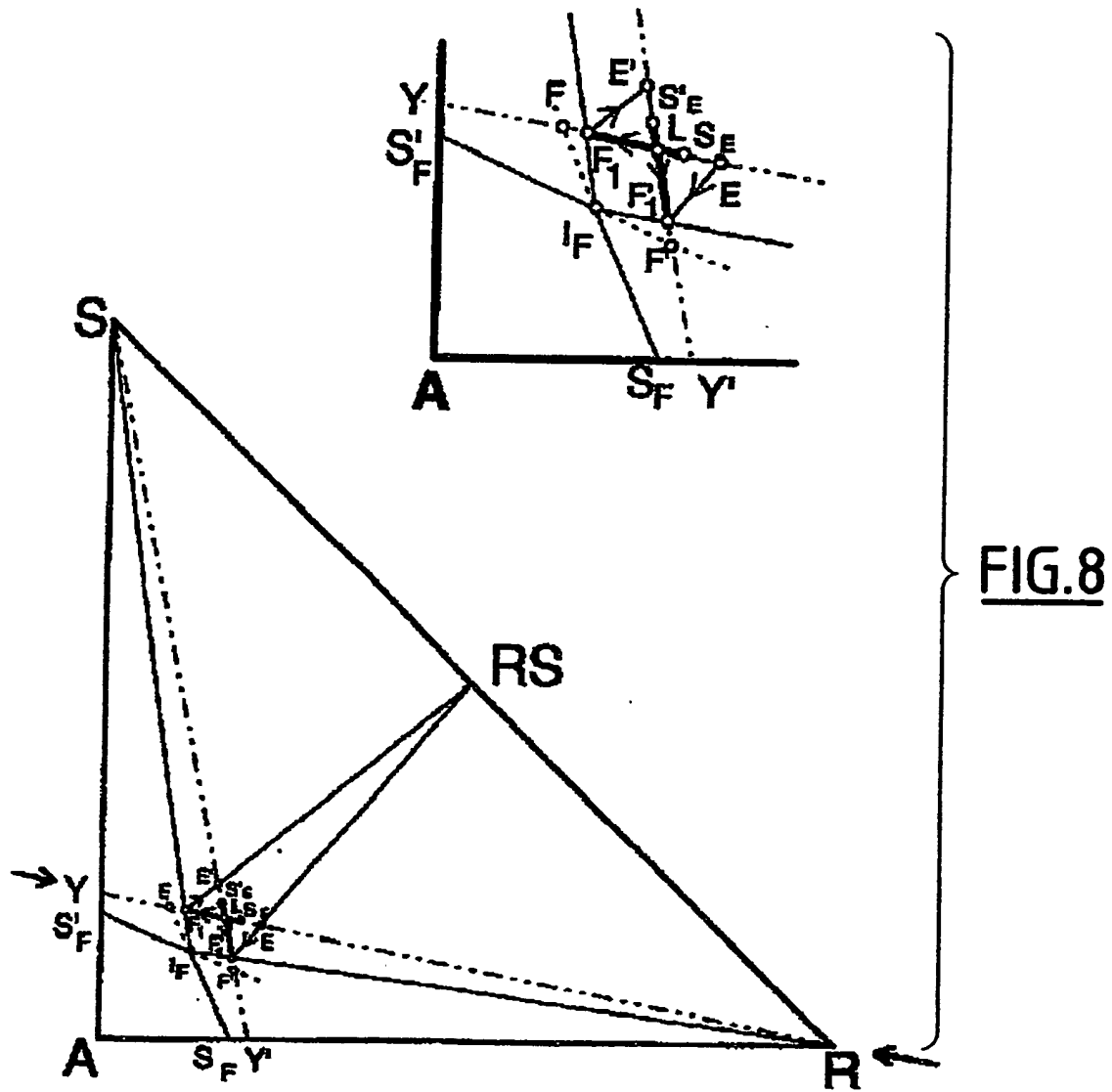
6/16

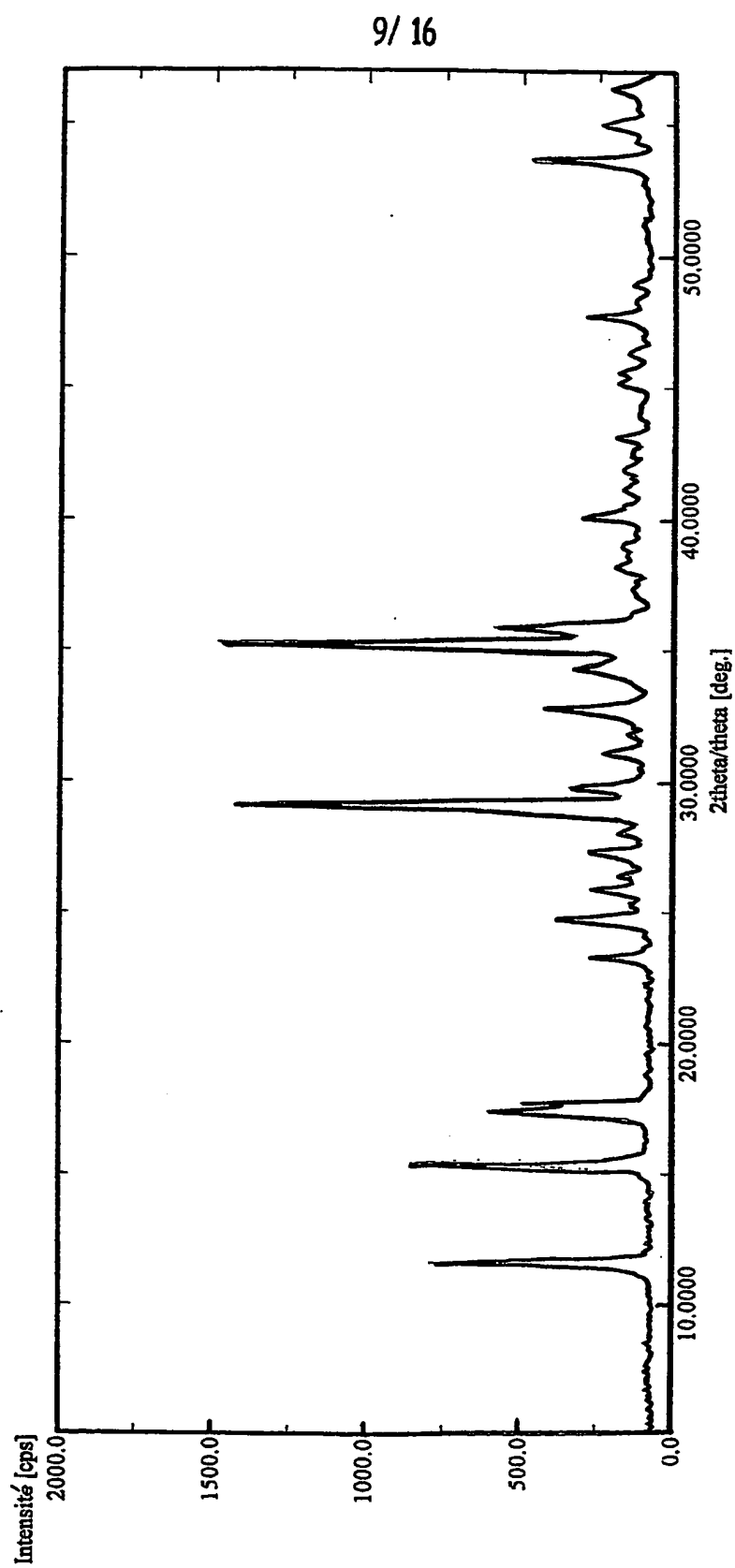


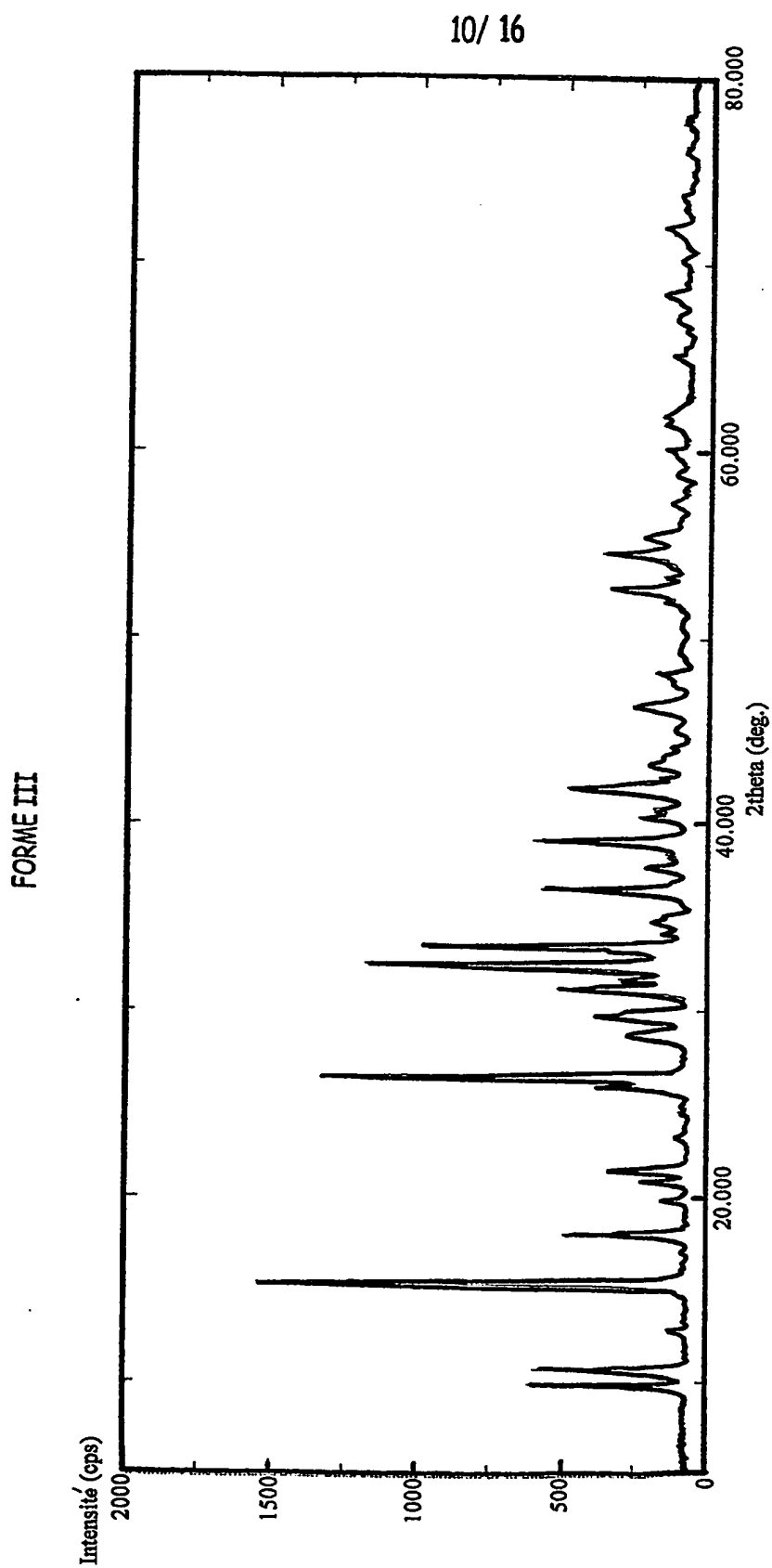
7/16

FIG. 7

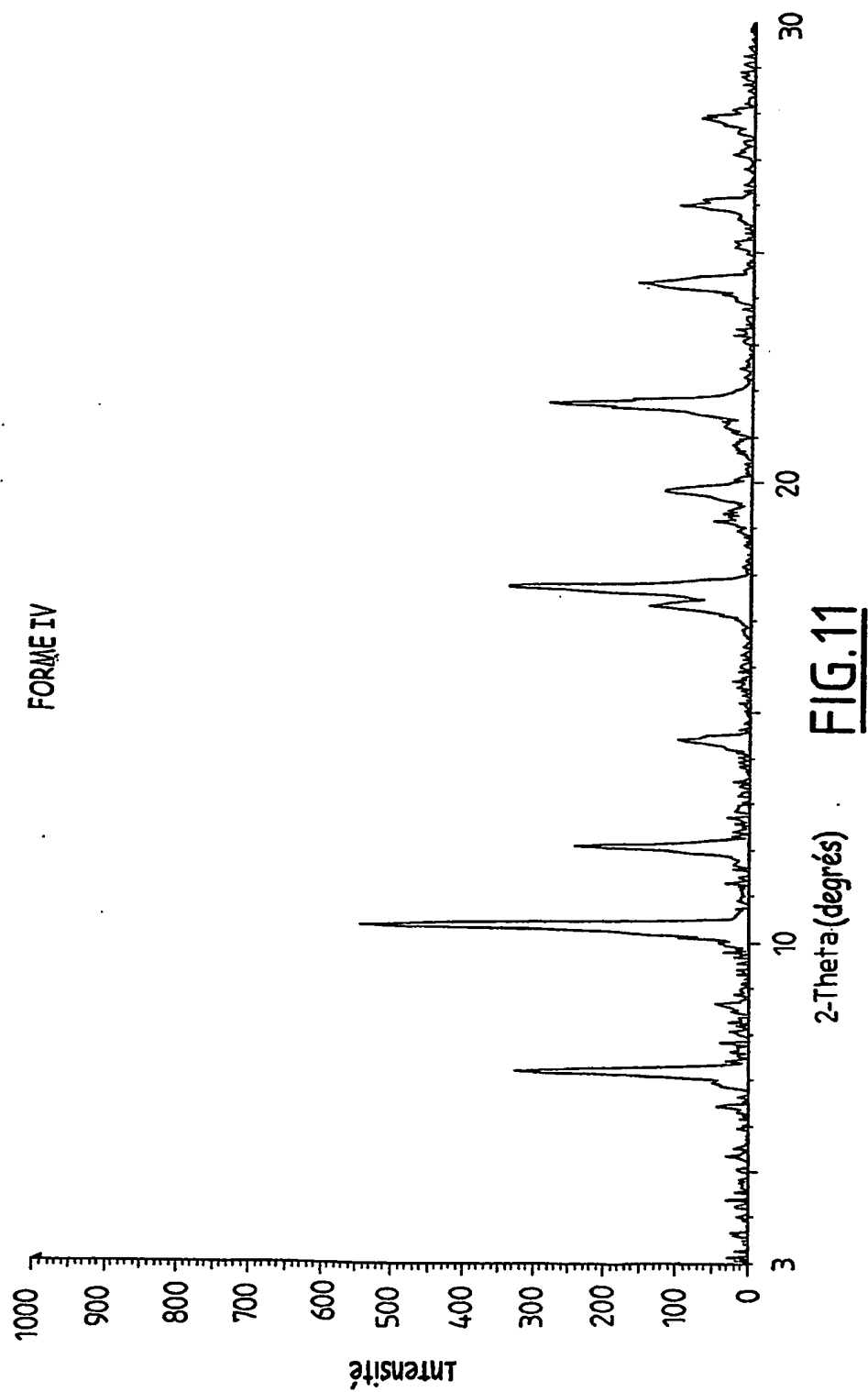
8/16



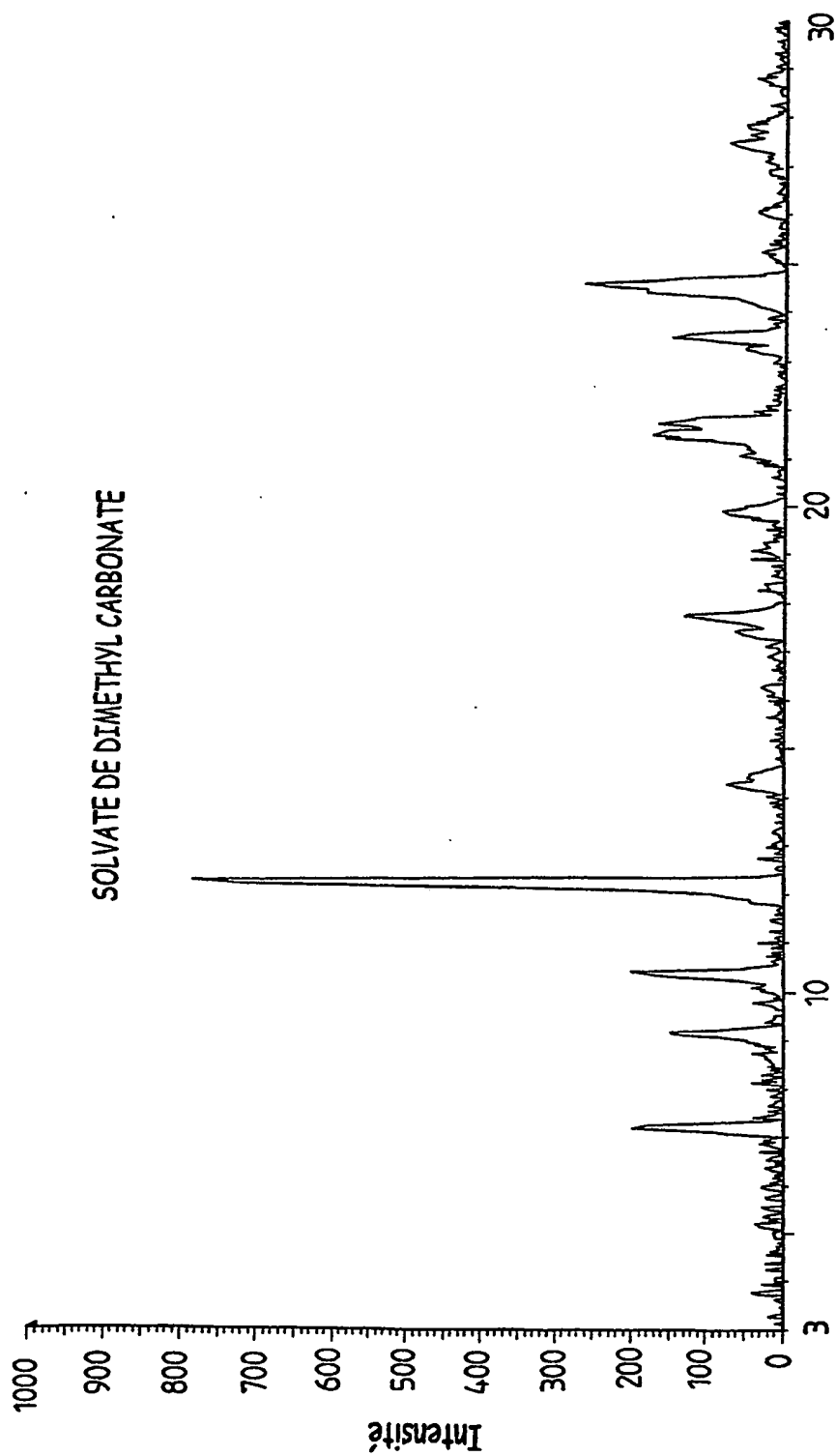
FIG. 9

FIG.10

11/ 16

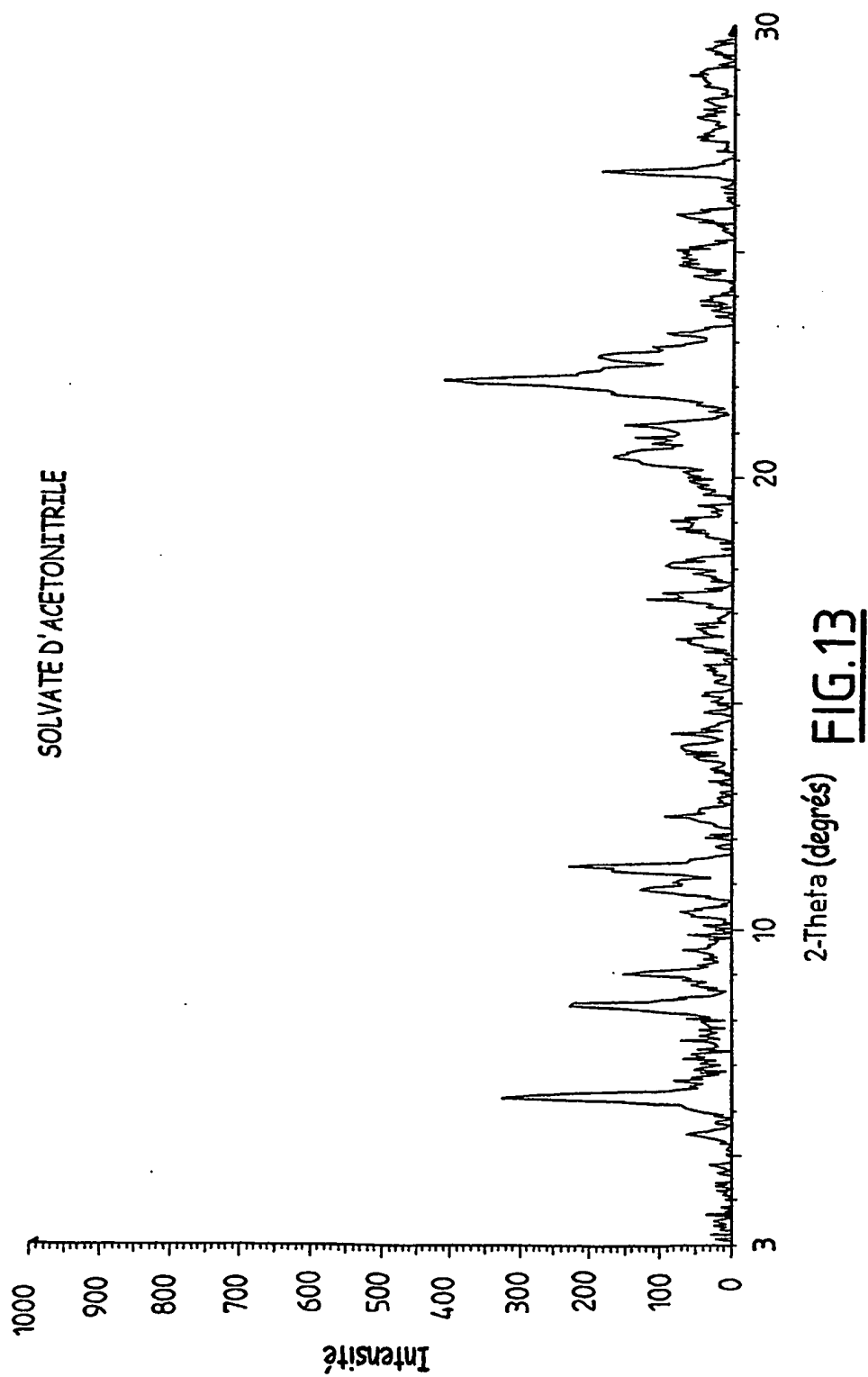


12/ 16

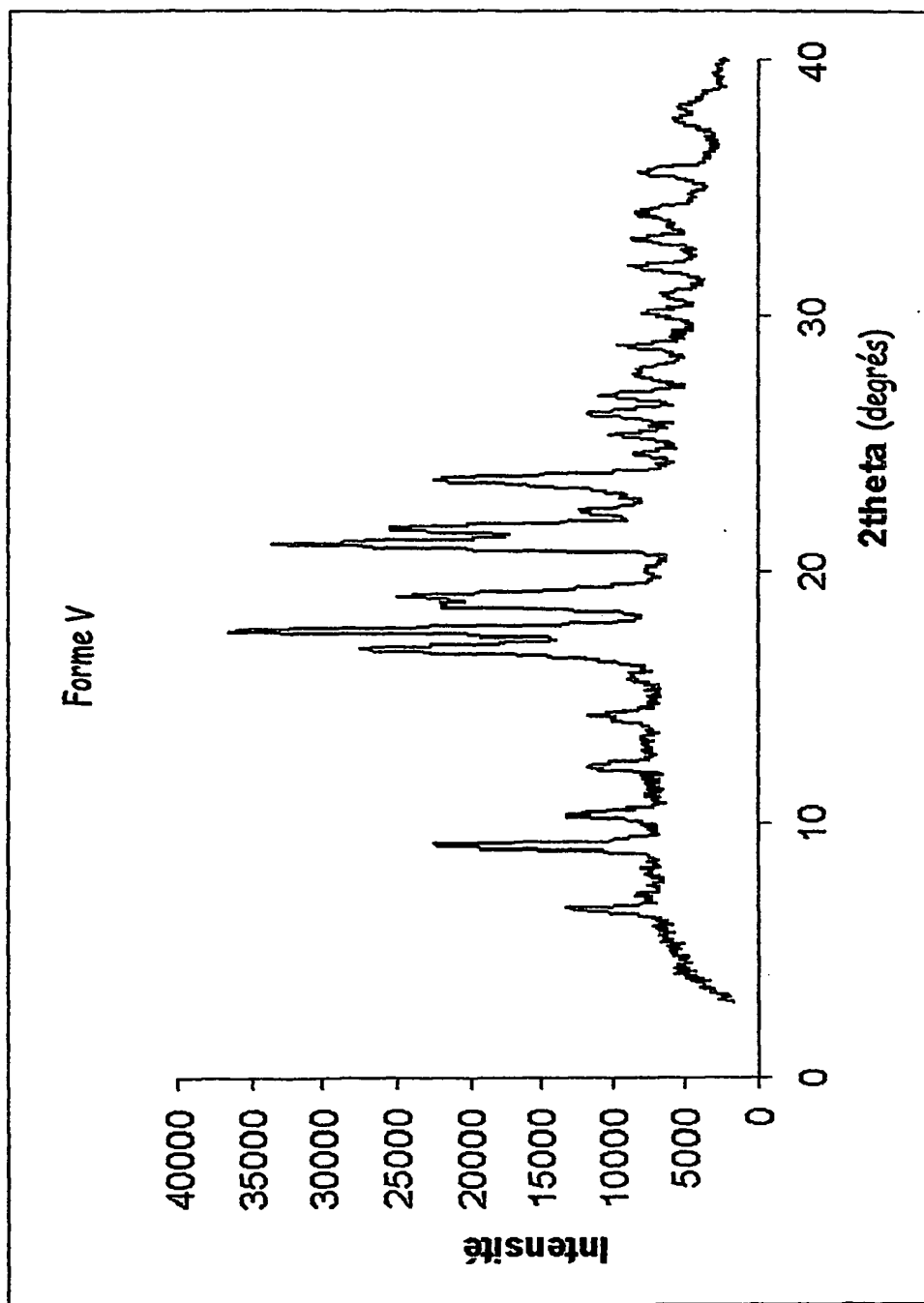
**FIG.12**

2-Theta (degrés)

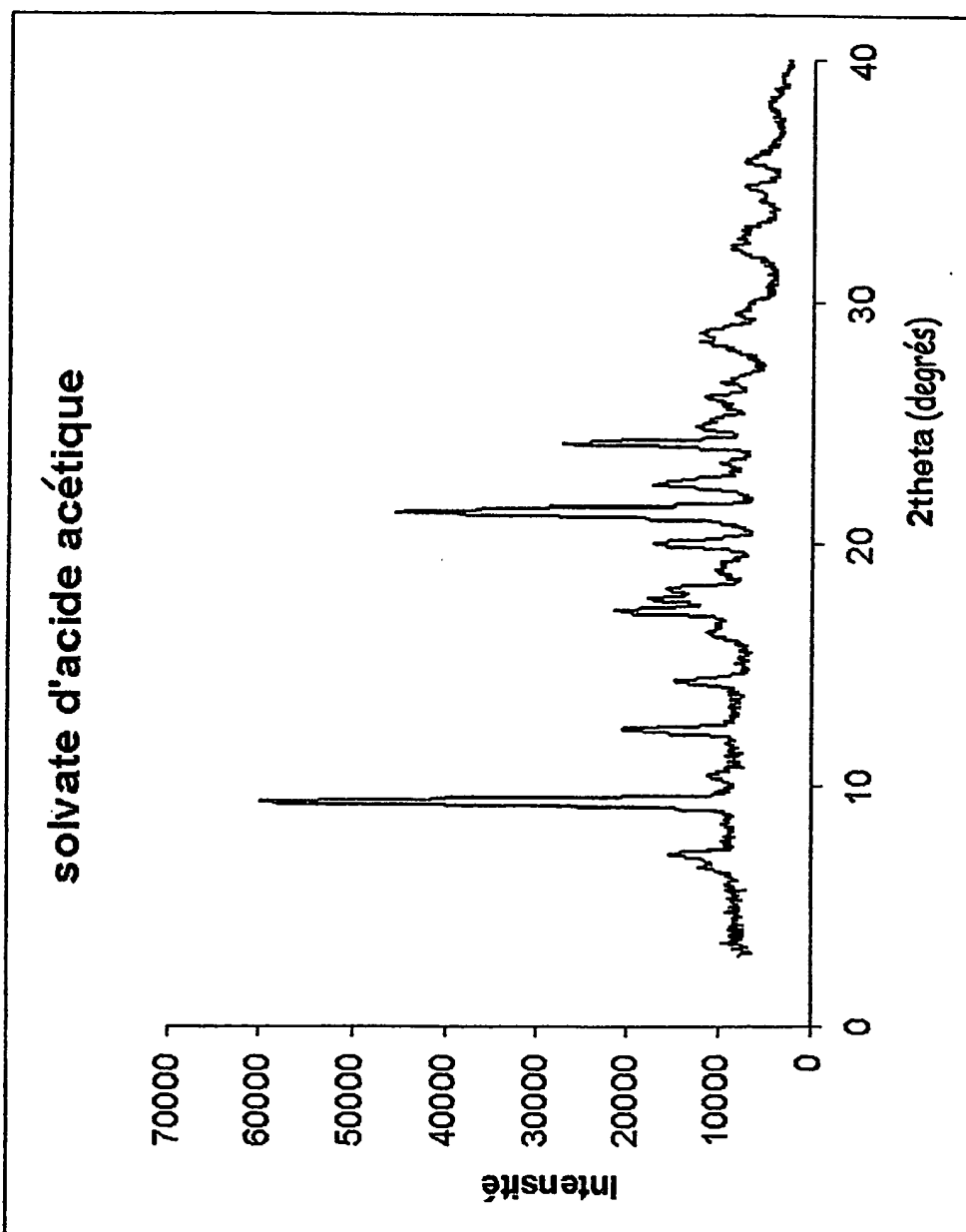
13/ 16



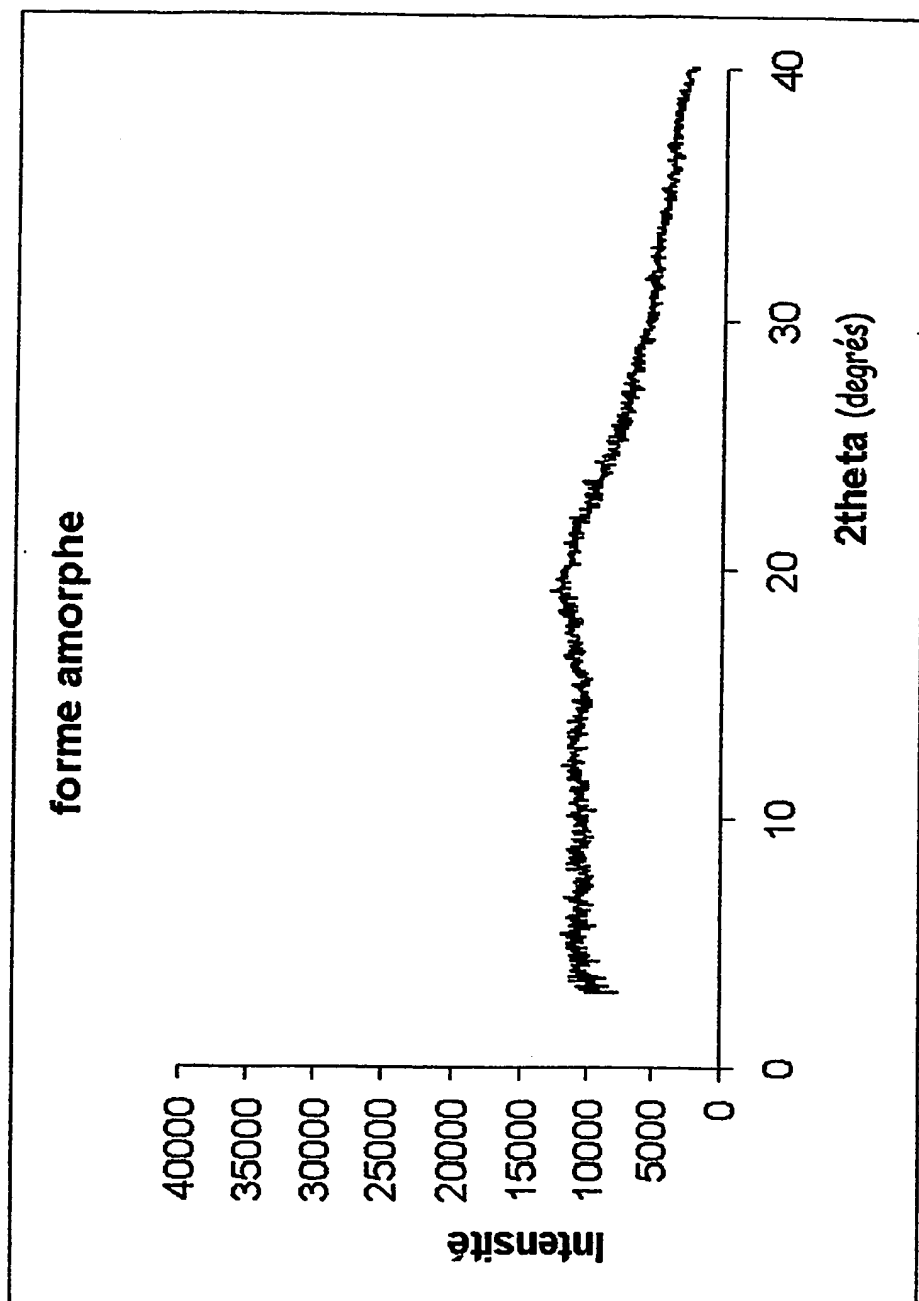
14/16

FIG.14

15/16

**FIG.15**

16/16

**FIG.16**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C317/50 C07C315/06 A61K31/165 A61P25/00 C07C317/50
C07C315/06 A61K31/165 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/10125 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD) 7 February 2002 (2002-02-07) exemples 9-20; claims 21-53	1,4-17
A	S. KIM ET AL: J. ORG. CHEM., vol. 50, no. 5, 1985, pages 560-565, XP0002141427 the whole document	31-34
A	EP 0 720 595 B (UNIVERSITE DE ROUEN) 23 December 1998 (1998-12-23) cited in the application the whole document	37-39
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

27 April 2004

Date of mailing of the International search report

06/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03799

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 4 927 855 A (L. LAFON) 22 May 1990 (1990-05-22) cited in the application colonne 1, ligne 61 - colonne 2, ligne 9; colonne 3, préparation I -----</p>	54-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03799

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210125	A	07-02-2002	AU 8300801 A	13-02-2002
			CA 2416792 A1	07-02-2002
			CN 1466570 T	07-01-2004
			CZ 20030529 A3	17-09-2003
			EP 1309547 A1	14-05-2003
			JP 2004509080 T	25-03-2004
			SK 2242003 A3	07-10-2003
			WO 0210125 A1	07-02-2002
			US 2002043207 A1	18-04-2002
EP 0720595	B	10-07-1996	FR 2710337 A1	31-03-1995
			DE 69415545 D1	04-02-1999
			DE 69415545 T2	16-09-1999
			DK 720595 T3	23-08-1999
			EP 0720595 A1	10-07-1996
			JP 9506861 T	08-07-1997
			US 6022409 A	08-02-2000
			AT 174889 T	15-01-1999
			CA 2172519 A1	30-03-1995
			ES 2128584 T3	16-05-1999
			WO 9508522 A1	30-03-1995
US 4927855	A	22-05-1990	FR 2593809 A1	07-08-1987
			AT 43582 T	15-06-1989
			CA 1274543 A1	25-09-1990
			DE 3760201 D1	06-07-1989
			DK 49687 A ,B,	01-08-1987
			EP 0233106 A1	19-08-1987
			GR 3000128 T3	29-11-1990
			IE 59832 B1	06-04-1994
			JP 1980171 C	17-10-1995
			JP 6102623 B	14-12-1994
			JP 62190160 A	20-08-1987
			LV 5819 B4	20-08-1997
			LV 5819 A4	20-04-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de internationale No

PCT/FR 03/03799

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C317/50 C07C315/06 A61K31/165 A61P25/00 C07C317/50
C07C315/06 A61K31/165 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02/10125 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD) 7 février 2002 (2002-02-07) exemples 9-20; claims 21-53 -----	1, 4-17
A	S. KIM ET AL: J. ORG. CHEM., vol. 50, no. 5, 1985, pages 560-565, XP0002141427 le document en entier -----	31-34
A	EP 0 720 595 B (UNIVERSITE DE ROUEN) 23 décembre 1998 (1998-12-23) cité dans la demande le document en entier ----- -/-	37-39

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 avril 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Amsterdam, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. de internationale No

PCT/FR 03/03799

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 4 927 855 A (L. LAFON) 22 mai 1990 (1990-05-22) cité dans la demande colonne 1, ligne 61 - colonne 2, ligne 9; colonne 3, préparation I -----</p>	54-63

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/03799

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0210125	A	07-02-2002	AU 8300801 A	13-02-2002
			CA 2416792 A1	07-02-2002
			CN 1466570 T	07-01-2004
			CZ 20030529 A3	17-09-2003
			EP 1309547 A1	14-05-2003
			JP 2004509080 T	25-03-2004
			SK 2242003 A3	07-10-2003
			WO 0210125 A1	07-02-2002
			US 2002043207 A1	18-04-2002
EP 0720595	B	10-07-1996	FR 2710337 A1	31-03-1995
			DE 69415545 D1	04-02-1999
			DE 69415545 T2	16-09-1999
			DK 720595 T3	23-08-1999
			EP 0720595 A1	10-07-1996
			JP 9506861 T	08-07-1997
			US 6022409 A	08-02-2000
			AT 174889 T	15-01-1999
			CA 2172519 A1	30-03-1995
			ES 2128584 T3	16-05-1999
			WO 9508522 A1	30-03-1995
US 4927855	A	22-05-1990	FR 2593809 A1	07-08-1987
			AT 43582 T	15-06-1989
			CA 1274543 A1	25-09-1990
			DE 3760201 D1	06-07-1989
			DK 49687 A ,B,	01-08-1987
			EP 0233106 A1	19-08-1987
			GR 3000128 T3	29-11-1990
			IE 59832 B1	06-04-1994
			JP 1980171 C	17-10-1995
			JP 6102623 B	14-12-1994
			JP 62190160 A	20-08-1987
			LV 5819 B4	20-08-1997
			LV 5819 A4	20-04-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.